

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**FARKLI KAN GRUPLARINA SAHİP SAĞLIKLI
KİŞİLERDE LİPİT PROFİLİ, PARAOKSONAZ 1
(PON1) VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice EREN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurten AKSOY

ŞANLIURFA

2014

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**FARKLI KAN GRUPLARINA SAHİP SAĞLIKLI
KİŞİLERDE LİPİT PROFİLİ, PARAOKSONAZ 1
(PON1) VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice EREN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurten AKSOY

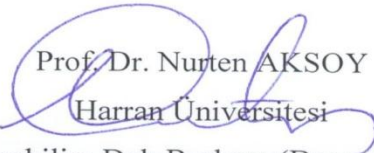
Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 13157 proje numarası ile desteklenmiştir.


ŞANLIURFA

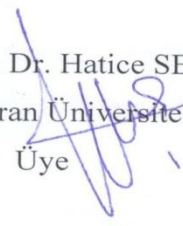
2014

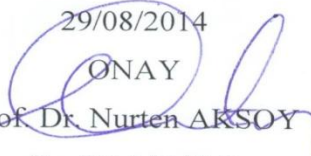
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hatice EREN'in hazırladığı "Farklı Kan Gruplarına Sahip Sağlıklı Kişilerde Lipit Profili, Paraoksonaz1 (PON1) ve Arilesteraz Aktivitelerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışma 29/08/2014 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Nurten AKSOY
Harran Üniversitesi
Anabilim Dalı Başkanı (Danışman)


Yrd. Doç. Dr. Erkin ŞAVİK
Harran Üniversitesi
Üye


Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN
Harran Üniversitesi
Üye

29/08/2014
ONAY

Prof. Dr. Nurten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca engin bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen, bilim ve etiğe duyduğu saygıya hayran olduğum ve örnek aldığım tez danışman hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY'a ve değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN, Yrd. Doç. Dr. Emin ŞAVİK'e şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca en kısıtlı zamanlarda bile yardımlarını, desteğini, sabrını ve deneyimlerini esirgemeyerek bana yol gösterip tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan Araştırma Görevlisi Dr. Bülent ADAR'a sonsuz teşekkürler.

Harran Üniversitesi biyokimya laboratuvarında örneklerimin çalışılmasında emeği geçen Mehmet DOĞAN'a, istatistiksel analizleri yapmama yardımcı olan Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN'a ve diğer tüm çalışanlara teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin bitim aşamasına kadar tüm sıkıntılarında beni dinleyen, umutsuzluğa kapıldığım anlarda beni rahatlatan ve uzakta bile olsa manen varlığıyla her zaman yanımda hissettiğim canım abim Dr. Abdullah EREN'e teşekkür ederim.

Çalışmamda kullandığım kanların temininde büyük emeği geçen sevgili öğrencilerimden Kübra PATIR ve Murat ACAR başta olmak üzere emeği geçen diğer tüm öğrencilerime sevgilerimi sunar, gelecekte başarı ve esenlikler dilerim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, sevgi ve destekleriyle beni hep yüreklendirip zorlandığım her noktada yanımda olan canım aileme teşekkür ederim.

Hatice EREN
Şanlıurfa-2014

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kan Grupları Sistemi Tarihçesi	4
2.2. Kan Grubu Antijenleri ve Antikorları	5
2.2.1. ABO Kan Grubu Sistemi	8
2.2.1.1. ABO Kan Grubu Biyokimyası	8
2.2.1.2. ABO Sistemine Ait Antikorlar	10
2.2.2. Lewis Sistemi	12
2.2.3. Rh Kan Grubu	12
2.2.3.1. Rh Antijenleri	13
2.2.3.2. Rh Antikorları	15
2.2.4. Kell Kan Grubu Sistemi	15
2.2.5. Kidd Kan Grubu Sistemi	16
2.2.6. Duffy Kan Grubu Sistemi	16
2.3. Kan Grubu Farklılaşması ve Genetiği	17
2.4. Kan Grubu Hastalık İlişkisi	18
2.5. Paraoksonaz	20
2.5.1. Paraoksonaz Tarihçesi	20
2.5.2. Paraoksonazın Gen Ailesi	21
2.5.3. Genetik Polimorfizm	22
2.5.4. Paraoksonaz Biyokimyasal Yapısı	23
2.5.5. Paraoksonazın Sentez ve Salgılanması	25
2.5.6. PON1'in Fonksiyonel Önemi	26
2.5.6.1. Hidrolitik Aktivite	26
2.5.6.2. Lipopolisakkarit İnaktivasyonu	29
2.5.6.3. Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite; LDL Oksidasyonunun Önlenmesi	29
2.5.7. Paraoksonaz 2 (PON2)	31
2.5.8. Paraoksonaz 3 (PON3)	32
2.5.9. Arilesteraz Aktivitesi	32
2.5.10. Paraoksonaz Aktivitesine Beslenme ve Çevresel Faktörlerin Etkisi	33

2.5.11. Çeşitli Hastalıklarla Paraoksonaz Enzim İlişkisi	33
2.6. Lipitler	34
2.6.1. Lipoproteinler	34
2.6.1.1. Şilomikronlar	37
2.6.1.2. VLDL	37
2.6.1.3. IDL	38
2.6.1.4. LDL	39
2.6.1.5. HDL	40
2.6.2. Kolesterol	41
2.6.3. Trigliseritler	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Kan Örnekleri	44
3.2. Kullanılan Araç Gereç ve Kimyasallar	44
3.3. Lipit Düzeylerinin Ölçümü	44
3.4. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	45
3.5. Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü	45
3.6. Yapılan İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
6. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

ACAT	: Açıl-KoA kolesterol açıltransferaz
AChE	: Asetilkolinesteraz
APO	: Apolipoprotein
ARE	: Arilesteraz
Ca	: Kalsiyum
Cu	: Bakır
Cys	: Sistein
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
FUT	: Fukoziltransferaz
H1	: Heliks 1
H2	: Heliks 2
H2O2	: Hidrojen Peroksit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMG Co-A	: Hidroksi Metil Glutaril Co-A
IDL	: Ara yoğunluklu lipoprotein
IG	: İmmunoglobulin
IQ	: Zeka seviyesi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kDa	: KiloDalton
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-K	: LDL-kolesterol
LpL	: Lipoprotein Lipaz

LPO	: Lipit Peroksidasyonu
LPS	: Lipopolisakkarit
MM-LDL	: Minimal oksitlenmiş LDL
NO	: Nitrik oksit
O₂⁻	: Süperoksit
OP	: Organofosfat
PGM1	: Fosfoglukomutaz 1
RBC	: Alyuvar (Eritrosit)
RES	: Retikülo Endotelyal Sistem
RhAG	: Rh birleşmiş glikoprotein
SNP	: Tek Nükleotit Polimorfizm
SPSS	: İstatistik program
ŞM	: Şilomikron
TG	: Trigliserit
TK	: Total Kolesterol
TLF	: Tripanolitik faktör
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
vWF	: Von Willebrand Faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnsan Kan Grubu Sistemleri	7
Tablo 2. ABO kan grupları sisteminde antijen-antikor ilişkileri	8
Tablo 3. H antijen prekürsörler	10
Tablo 4. ABO sistemine ait antikorlar	11
Tablo 5. Rh D Antijenleri	15
Tablo 6. Bazı Hastalıklar ve Kan Grubu İlişkisi	19
Tablo 7. İnsan plazması lipoproteinlerinin apolipoproteinleri	36
Tablo 8. Kan gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması	47
Tablo 9. A,B,O,AB kan gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması	48
Tablo 10. Rh Kan Gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. ABO antijenlerinin biyosentezi	9
Şekil 2. RhAG, RhCE ve RhD proteinleri.....	14
Şekil 3. İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı.....	24
Şekil 4. OP Bileşiği Genel Formülü	27
Şekil 5. Sınır Gazlarının Hidrolizi.....	27
Şekil 6. Organofosfat İsektisitlerin Detoksifikasyonu.....	27
Şekil 7. Aromatik Esterlerin Hidrolizi.....	28
Şekil 8. Lipoproteinlerin yapısı	35

GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1. Kan gruplarının içerdiği Total Kolesterol Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri 49
- Grafik 2. Kan gruplarının içerdiği Trigliserit Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri ... 49
- Grafik 3. Kan gruplarının içerdiği HDL Kolesterol Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri 50
- Grafik 4. Kan gruplarının içerdiği LDL Kolesterol Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri 50
- Grafik 5. Kan gruplarının içerdiği VLDL Kolesterol Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri 51
- Grafik 6. Kan gruplarının içerdiği Arilesteraz enzim düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri 51
- Grafik 7. Kan gruplarının içerdiği Paraoksonaz enzim düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri 52

ÖZET

Farklı Kan Gruplarına Sahip Sağlıklı Kişilerde Lipit Profili, Paraoksonaz 1 (Pon1) ve Arilesteraz Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Hatice EREN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Amaç: Bu çalışmada amacımız ateroskleroz gelişiminde rolü olan Paraoksonaz/Arilesteraz enzimleri ve lipit düzeylerinin ABORh kan gruplarıyla ilişkilerinin olup olmadığını tespit etmektir.

Yöntem: Çalışmamızda ABO ve Rh kan grupları sistemi baz alınarak toplam 8 farklı kan grubu oluşturuldu. Her bir kan grubundan 20 kişi alındı. Serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein(VLDL) kolesterol düzeyleri biyokimya otoanalizörü kullanılarak kolorimetrik olarak çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamızda ABO kan grupları; Paraoksonaz enzim düzeyi açısından karşılaştırıldığında O kan grubunda; A ve B kan gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,036), Arilesteraz enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında O kan grubunda AB kan grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,021). Bütün kan grupları arasında ise LDL Kolesterol ve Total Kolesterol düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. HDL kolesterol düzeyi açısından kıyaslandığında AB kan grubunda A kan grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,020). Rh kan grupları; Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeyleri açısından kıyaslandığında, Rh(-) kan grubunda Rh(+) kan grubuna göre Trigliserit ve VLDL kolesterol düzeyi açısından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). Diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Sonuç: O kan grubunda Paraoksonaz enzim düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması ve trigliserit düzeyinin anlamlı olarak düşük bulunması bu kan grubuna sahip kişilerin koroner arter hastalığı(KAH) açısından düşük riskli grupta olabileceklerini düşündürmektedir. Bununla birlikte, daha detaylı ileri çalışmalarla bu sonuçların teyit edilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: ABORh, LDL, HDL, VLDL, Total Kolesterol, Trigliserit, Paraoksonaz, Arilesteraz

ABSTRACT

Assessment of Lipid Profile, Paraoxonase 1 (Pon1) and Arylesterase Activities in Healthy Individuals with Different Blood Types

Hatice EREN

Master Thesis of Medical Biochemistry

Aim: Our aim in this study is to determine whether there is a relationship between ABO/Rh blood groups and paraoxonase / Arylesterase enzyme activities and lipid levels which play an important role in the development of atherosclerosis.

Methods: In our study eight different blood groups were taken regarding to ABO and Rh blood group system. Each group consisted of 20 participants. Serum paraoxonase and arylesterase activities were measured spectrophotometrically. Serum total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL and VLDL cholesterol levels were measured by the colorimetric methods in a biochemical autoanalyzer.

Findings: In our study ABO blood groups when compared in terms of paraoxonase enzyme activity, in O blood group it was significantly higher than those of the A and B blood groups ($p:0,036$), In O blood group arylesterase enzyme activities were significantly higher than that of the AB blood group ($p:0,021$). There was not significant difference found in terms of LDL cholesterol and Total cholesterol levels among the all blood groups. In AB blood group HDL-cholesterol levels were significantly lower than that of the blood group A ($p:0,020$). When Rh blood groups were compared in terms of lipid parameters and Arylesterase/Paraoxonase enzyme activities, Rh(-) blood group was found to have significantly higher levels of Triglyceride and VLDL cholesterol levels than Rh(+) blood group ($p<0,001$). There was no significant difference found in terms of the other parameters ($p>0,05$).

Results:In blood group O, significantly higher paraoxonase enzyme activities and significantly lower triglycerid levels suggest that people with this blood group could be in a lower risk group in terms of coronary artery disease. However, these results needs to be confirmed by further comprehensive detailed studies.

Keywords: ABORh, LDL, HDL, VLDL, Total Cholesterol, Triglyceride, Paraoxonase, Arylesterase

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanın hayati öneminin fark edilmesi ile kaybının azaltılması ve azlığı durumunda yerine nasıl konulabileceği konusunda araştırmalar yapılmaya çalışılmıştır. Bir insandan diğerine kan verilmesi (kan nakli, transfüzyon) uygulamaları başladığı zaman, bunun bazılarında tam başarılı olduğu ve fakat çok daha fazla sayıda diğer bazılarında ise derhal veya biraz gecikme ile alyuvar hücrelerinin aglütinasyonu (birleşerek çökmesi) ve hemolizi (kan yıkımı, ölümü) gibi aksaklıkların meydana geldiği gözlemlenmiştir(1). İlk kez insandan insana kan nakli 18. yüzyılda yapılmıştır fakat güvenli değildi çünkü bazı insanların ölümüyle sonuçlandı. 19. yüzyılda Avusturyalı patolog Karl Landsteiner ABO kan grubunu tanımladı(2). Landsteiner tarafından keşfedilen kan grupları sistemi, ABO olarak bildiğimiz genel kan grubu sistemidir. Bunun yanında Rh sistemi olarak bilinen ve antijenik yapının varlığı ya da yokluğu şeklinde değerlendirilen bir gruplama daha kullanılmaktadır. ABO ve Rh kan grubu sistemi halen günümüzde en yaygın olarak kullanılan gruplama sistemidir. Ancak ABO ve Rh sistemi dahil olmak üzere birçok kan grubu sistemi geliştirilmiş ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kan gruplarının bulunması, özellikle doku ve organ nakli gibi transplantasyon çalışmalarıyla, kan grubunun genetik temellerini araştıran pek çok konuda kan grubu sistemlerinin kullanılmaya başlanması gibi farklı alanlarda çok sayıda çalışmaya konu olmuştur(3). Hastalıkların genetik temelini anlamak için toplumdaki dağılımı ve sıklığı gibi genetik çeşitlilik ve farklılığı anlamak önemlidir(4). Medikal genetiğin araştırma konularından birisi kan gruplarıdır. Bazı hastalık ya da kondisyonların kan gruplarıyla birliktelik gösterdiğini esasen belirtilmiştir(5). Kan grubu ile ilişkisi incelenen ilginç araştırmalardan birisi; 1988’de yayımlanan “**You are your blood type: kişiliğinin sınırlarını keşfetmenin biyokimyasal anahtarı**” adlı kitaptır. Kitapta Japonya’daki büyük şirketlerin reklam ilanlarında veya iş başvurularında kan grup tiplerini kullandığını belirten örnekler vermektedir(6). Diğer sıra dışı örnekler günümüze kadar bilimsel dergilerde yer almaktadır. 1973’te saygın bilimsel bir dergi olan Nature dergisinde Gibson ve arkadaşları ABO kan gruplarıyla zeka arasındaki ilişkinin incelendiği bir yazı yayımlandı. A2 en yüksek IQ’ ya sahip grup, A2 ve O grubunun A1 grubundan daha yüksek IQ’ ya sahip olduğu bulunmuştur(7).

Kan gruplarıyla bazı hastalıkların da ilişkili olduğu inkar edilemez. İstatistiksel olarak kan gruplarıyla ilişkili bulunan bazı hastalıklar; malignensiler, peptik ülser, infeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili olanlardır(8).

ABO kan grupları ile plazma kolesterol konsantrasyonu düzeyi arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarla incelenmiştir(9). O kan grubu hafif düşük kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir(10). Başka bir çalışmada A kan grubu ile artmış total kolesterol ve LDL seviyeleri ilişkilendirilmiştir(11). Lipitlerin yanı sıra ABO kan grup sistemi; Faktör VIII, Von Willebrand Faktör (vWF), endotelial moleküller ve platelet moleküllerini içeren faktörlerle beraber kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi de bazı çalışmalarda araştırılmıştır vWF ve Faktör VIII normalde plazmada non kovalent kompleksler şeklinde dolaşan glikoproteinlerdir ve her ikisi de hemostazda önemli rol oynar. vWF; Faktör VIII için bir taşıyıcıdır ve inaktivasyonunu önler. Faktör VIII; trombinin koagülasyon kaskadına katılmasıyla vWF tarafından salınır. Bu nedenle damar yaralanmasında Faktör VIII ve vWF tıkaçıcı trombüs oluşumunda anahtar rol oynar. vWF ve Faktör VIII plazma düzeyleri O kan grubunda, O kan grubundan olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Aktif A ve B glikoziltransferaz enzimleri golgi endotelium hücreleri üzerinde bulunmuştur. Bu enzimler A ve B antijenleri üzerinde var olan vWF H oligosakkaridinin terminal karbonhidrat modifikasyonunu yapabilmektedir bunun yanı sıra enzimatik olarak inaktif olan "O" proteini bu vWF H antijenini etkilememektedir. Epitelial hücrelerde A ve B terminal karbonhidrat moleküllerinin vWF'e aktarılması dolaşımdaki vWF düzeyi ve fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir(12).

İnsan serum paraoksonaz 1 (PON1) enzimi; karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur(14). Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir(15). PON1'in yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) ile etkileşim için gerekmektedir. PON1 enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır(14). PON1'in, LDL-kolesterol (LDL-K)'ü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir(16). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL-K'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir(13). PON1 enzim aktivitesinin miyokard

enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir(15). Paraoksonaz insanda hem Paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip tek enzim olup büyük bir kısmı Apolipoprotein AI ve ApolipoproteinJ içeren HDL'ye bağlı bulunmaktadır. Düşük HDL kolesterol düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü olması ve HDL'nin KAH'a karşı koruyucu role sahip olması, HDL ile ilişkili PON'un KAH'da etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. PON'un HDL ve LDL oksidasyonuna karşı koruyucu rolü olduğu bildirilmektedir. İn vitro şartlarda ortama saflaştırılmış serum PON veya HDL eklendiğinde Cu^{+2} ile indüklenmiş lipoprotein oksidasyonunu inhibe etmiştir. İnflamasyon KAH için önemli bir risk faktörüdür. LDL oksidasyonunun sonucu olarak arteriyal duvarda köpük hücresi yüklü yağlı bölgelerin gelişmesinin, ateroskleroz oluşumunun başlamasına yol açtığı bildirilmektedir(17).

Gelişmiş ülkelerde KAH en büyük sağlık sorunlarından biridir. Ateroskleroz gelişiminde dislipidemi ve aile öyküsü (genetik) en önemli risk faktörlerindedir. Ayrıca genetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilen Paraoksonaz/Arilesteraz enzimlerinin de ailesel hiperkolesterolemi ile ilişkili olduğu ve lipoproteinler üzerindeki etkisi ile Ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu son dönemlerde yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Dislipidemi ve KAH riski olan kişilerin önceden tespit edilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınması koruyucu tıp açısından çok önemlidir. Bu hastalıkların tedavi süreçleri düşünüldüğünde oldukça zahmetli ve masraflı bir süreçtir. Uzun süren tedavi süreçlerine rağmen bu hastalıklar kesin olarak tedavi edilmeyebilir. Ancak bu hastalıkların seyri ve tedavi sürecinde erken tanı oldukça büyük önem taşımaktadır. İnsan kan gruplarıyla; paraoksonaz ve arilesteraz enzimleri ile kan lipitleri düzeyi ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya yaptığımız literatür taramalarında rastlamadık. Bu çalışmada genetik yapının ürünü olan aynı zamanda tespit edilmesi kolay olan ABORh kan gruplarıyla, Ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu düşünülen Paraoksonaz/Arilesteraz enzimleri ile serum lipit düzeyleri ilişkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Grupları Sistemi Tarihçesi

Kanın hayati öneminin fark edilmesi ile kaybının azaltılması ve azlığı durumunda yerine nasıl konulabileceği konusunda araştırmalar yapılmaya çalışılmıştır. İlkel tıbbi girişimlerde kan yerine şarap, muhtelif değişik sıvılar, diğer hayvan ve insanlardan alınan kanın verilmesi denenmiştir. Bir insandan diğerine kan verilmesi (kan nakli, transfüzyon) uygulamaları başladığı zaman, bunun bazılarında tam başarılı olduğu ve fakat çok daha fazla sayıda diğer bazılarında ise derhal veya biraz gecikme ile alyuvar hücrelerinin aglütinasyonu (birleşerek çökmesi) ve hemolizi (kan yıkımı, ölümü) gibi aksaklıkların meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bundan sonra kısa zamanda anlaşıldı ki, insanların her birinin kanı değişik antijenik özelliklere ve antikorlara sahiptir(1). İlk kez insandan insana kan nakli 18. yüzyılda yapılmıştır fakat güvenli değildi çünkü bazı insanların ölümüyle sonuçlandı. 1900 yılında Avusturyalı patolog Karl Landsteiner ABO kan grubunu tanımladı böylece güvenli kan transfüzyonu için bir kapı açılmış oldu(2). Landsteiner kendi kan serumu da dahil farklı katılımcılardan kan örnekleri aldı ve bunları çeşitli kombinasyonlar şeklinde karıştırdı ve bazı kombinasyonlarda aglütinasyon olduğunu gözlemledi. Bu aglütinasyon çeşitlerine göre A, B ve C (daha sonra O grubu dendi) olmak üzere 3 farklı grup tanımladı. Bir yıl sonra Decastello ve Sturli yeni bir grup daha AB grubunu tanımladılar(18).

ABO sisteminin tanımlanmasını takip eden yıllarda yeni gelişmeler oldu. 1908'de Epstein ve Ottenberg kan gruplarının genetik karakterde olduğu fikrini öne sürdü(19). Bu 1910 yılında Dungern ve Hirszfild tarafından A ve B antijenlerinin Mendel kanunlarına uygun olarak genetik karakterde uyduğu göstermiş oldular(20). ABO adli tıpta babalık testi olarak kullanılan ilk genetik markerdir. 1924 yılında Bernstein genetik aktarımı göstermek için bir gen lokusu üç alel modelini öne sürdü buna göre A, B ve O alelleri AB gen lokusunda bulunmakta ve A ve B alelleri O çekinik aleline baskın olmaktaydı(21). 1926 yılında A ve B antijenlerinin sadece eritrosit yüzeyinde bulunmadığı aynı zamanda semen ve salgılarda da bulunduğu gösterildi. 4 yıl sonra Putkonen ve Lehrs bu sekretera antijenlerin genetik olarak ABO genlerinden bağımsız olduğunu keşfetti(22). 1950'lerde iki grup tarafından ABH'ın kimyasal doğası aydınlatılmaya çalışıldı(H antijeni O grubu olanlarda bol miktarda bulunmaktaydı)(23). Oligosakkarit antijenlerin ve biyokimyasal olarak A antijeninde

(terminal N-asetilgalaktozamin) ve B (galaktoz) farklılıklar olduğunu tanımladı. Bunun yanı sıra kan grup antijenlerinin primer gen ürünleri olmadığını enzimatik olarak karbonhidrat zincirleri eklendiğini gösterdiler. Takip eden yıllarda bu antijenlerin embriyonik gelişimleri ve doku dağılımlarıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapıldı(24). 1970 ve 1980 yılları arasında ABH antijenlerinin biosentezine öncülük eden metabolik yollar saptandı(25). 1976'da ABO lokusunun kromozom 9q34 de lokalize olduğu saptandı(26).

2.2. Kan Grubu Antijenleri ve Antikorları

Kanın plazmasında bulunan antikorlar, başka bir insanın kan hücrelerinde bulunan antijenlere karşı tepki göstermektedir. Daha doğrusu, bir insandaki antijenler ve antikorlar hiç bir zaman bir başka insandaki ile her bakımdan ve kesin olarak aynı değildir. Bu nedenle, bir verici insan (donör)'dan bir alıcı insana (recipient) kan verilmesinde iki kanın uyumsuzluk göstermesi çok kolay ve çok olasıdır. Bir insan normal olarak, kendi öz antijenlerine karşı antikor yapamaz. Fakat bir insanın hücreleri, diğer insana verildiği zaman, bu hücrelerde bulunup alıcının kendi antijenlerinin aynısı olmayan bütün antijenlere karşı, alıcının vücudunda antikorlar oluşur(1). Eritrosit kan grubu antijenleri, eritrosit yüzeyinde bulunan, yapısal çeşitlilik gösteren kalıtsal oluşumlardır. Uluslararası Transfüzyon Cemiyeti tarafından 30 farklı kan grubu sisteminde 270 civarında kan grubu antijeni bulunduğu bildirilmektedir(27,28).

ABO, P, Lewis, H, I ve Globosid sistemlerinin antijenleri glikoprotein ve glikolipitler üzerindeki karbonhidrat yapılarıdır ve karşılık gelen genler oligosakkarit zincir sentezini katalizleyen glikoziltransferaz enzimlerini kodlarlar. Geriye kalan 24 sistemin antijenleri protein yapısındadır(29,30). Kan grubu antijenlerinden en önemlileri major kan grubu antijenleri olarak da kabul edilen A, B, O ve Rh (D) antijenleridir. Kişinin kendi eritrositlerinde bulunmayan eritrosit antijenine yönelik, görünür bir bağışıklanma sonucu oluşmamış antikorlara doğal antikorlar adı verilir. Bu antikorlar hemen daima karbonhidrat yapısındaki antijenlere yöneliktir, genellikle immünglobulin M (IgM) sınıfındadır, plasentadan geçmezler, antijenle <37 °C'de reaksiyona girerler ve direk aglütinasyona neden olurlar. Anti-A, anti-B bu tip antikorlardır. Bir birey kendi eritrositlerinde bulunmayan antijeni içeren eritrositlere maruz kaldığında bireyin bağışıklık sistemi uyarılıp ilgili antijenle reaksiyon verebilen antikorları (alloantikor) üretebilir. Bu durum alloimmünizasyon olarak tanımlanmaktadır. Alloantikorlar genellikle eritrositlerin protein yapılarına yönelik (Rh, Kell,

Kidd, Duffy gibi) oluşur, immünglobilin G (IgG) yapısındadır, plasentadan geçebilirler, antijenle en uygun 37 °C'de reaksiyona girerler, direk aglütinasyon yapamazlar ve genellikle ekstrasvasküler hemolize neden olurlar(31). ABO kan grubu sistemini tanıyan antikorlar klinik açıdan en önemli antikorlardır. Transfüzyon pratiğinde gözlenen diğer önemli antikorlar sıklığı azalacak şekilde:anti-D, anti-K, anti-E, anti-c, anti-Fya, anti-C, anti-Jka, anti-S ve anti-Jkb'dir. Bu antikorlar hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına yol açabilirler. Rh antikorları doğal antikor değildir ve hemen her zaman gebelik veya transfüzyonla eritrosit duyarlanması sonucunda oluşur ve dolaşımda uzun yıllar bulunurlar. Anti-D ciddi transfüzyon reaksiyonları oluşturur. Diğer Rh antikorlarının çoğunun klinik açıdan önemli sonuçlar doğurabilme potansiyeli bulunmamaktadır(31,32).

Tablo 1. İnsan Kan Grubu Sistemleri(33).

System name	System no. ISBT	Symbol ISBT	Antigens no.	Gene	Locus	Epitope / carrier, or functions
ABO	001	ABO	4*	<i>ABO</i>	9q34.1-q34.2	Carbohydrate
MNS	002	MNS	43	<i>GYP A</i> <i>GYP B</i> <i>GYP E</i>	4q28.2-q31.1	Glycophorin A&B (CD235a-b) [‡]
P	003	P1	1	<i>PI</i>	22q11.2-qter	Carbohydrate
Rh	004	RH	56	<i>RHD</i> <i>RHCE</i>	1q34-36.2	Protein, CD240D CD240CE
Lutheran	005	LU	19	<i>LU</i>	19q13.2	Glycoproteinprotein (IgSF [†]), adhesion molecule, CD239
Kell	006	KEL	23	<i>KEL</i>	7q33	Glycoprotein, CD238
Lewis	007	LE	6	<i>FUT3</i>	19p13.3	Carbohydrate
Duffy	008	FY	6	<i>FY</i>	1q22-q23	Glycoprotein, receptor, CD234
Kidd	009	JK	3	<i>JK</i>	18q11-q12	Glycoprotein, urea transporter
Diego	010	DI	19	<i>AE1</i>	17q12-q21	Glycoprotein (band 3, AE1), CD233
Yt (Cartwright)	011	YT	2	<i>ACHE</i>	7q22	Enzyme, acetylcholinesterase
Xg	012	XG	1	<i>XG</i>	Xp22.32	Glycoprotein, CD99
Scianna	013	SC	3	<i>ERMAP</i>	1q36.2-p22.1	Glycoprotein
Dombrock	014	DO	5	<i>DO</i>	12q13.2-p12.1	Glycoprotein, CD297
Colton	015	CO	3	<i>AQP1</i>	7p14	Aquaporin 1 (channel)
Landsteiner/Weiner	016	LW	3	<i>LW</i>	19p13.3	LW glycoprotein (IgSF [†]) CD242
Chido-Rogers	017	CH/RG	9	<i>C4A, C4B</i>	6p21.3	Complement protein 4
Hh	018	H	1	<i>FUT1</i>	19q13	Carbohydrate, CD173
Kx	019	XK	1	<i>XK</i>	Xp21.1	Glycoprotein
Gerbich	020	GE	7	<i>GYP C</i>	2q14-q21	Glycophorins C and D, CD236
Cromer	021	CROM	10	<i>DAF</i>	1q32	Glycoprotein, CD55
Knops	022	KN	5	<i>CR1</i>	1q32	Glycoprotein, CR1 or CD35
Indian	023	IN	2	<i>CD44</i>	11p13	Glycoprotein, CD44
Ok	024	OK	1	<i>BSG</i>	19p13.3	Glycoprotein, CD147
Raph	025	RAPH	1	<i>MER2</i>	11p15.5	Transmembrane glycoprotein, CD151
John Milton-Hagen	026	JMH		<i>SEMA7A</i>	15q23-q24	Glycoprotein, CD108
I	027	I		<i>GCNT2</i>	6p24	Carbohydrate
Globoside	028	GLOB		<i>B3GALNT1</i>	3q25	Glycolipide
GIL	029	GIL		<i>AQP3</i>	9p13	Aquaporin 3 (channel)

* Four ABO antigens are recognised by the ISBT and noted as 001 (A), 002 (B), 003 (AB) and 004 (A_i)

[‡] Cluster of Differentiation (antigens)

[†] The immunoglobulin superfamily, IgSF, <http://imgt.cines.fr/textes/IMGIndex/superfamily.html>

^{||} Complement component (3b/4b) receptor 1 (Knops blood group)

2.2.1. ABO Kan Grubu Sistemi

Bu sistem içindeki ana gruplar A, B, AB ve O'dır. Hücre üzerinde A veya B antijeninin bulunması veya hiç bulunmaması (O grup) durumuna göre belirlenir. ABO kan grubu sistemi tüm bireylerin kendilerinde olmayan antijene yönelik doğal isoagglütinin (antikorlar) üretebilmeleri nedeni ile önemlidir. Şöyle ki A grubu bireyler anti-B, B grubu bireyler anti-A isoagglütinlerini üretebilirlerken, O grubu bireyler de hem anti-A, hem de anti-B üretebilirler ve AB kan grubunda olan kişilerde ise anti-A ve anti-B üretimi yoktur. Bu nedenle AB kan grubundaki kişilere "universal alıcı" denir, zira herhangi bir ABO antijen yapısına karşı antikor üretmemektedirler. Keza O grubu kişiler de herkese kan verebilirler çünkü hücreleri ABO isoagglütininlerince tanınmamaktadır. Fakat kendilerindeki antikorlar hem A hem de B grubunu tanıyabildiği için ancak O grubundan kan alabilmektedirler. Çok nadir bulunan fakat ABO grubu ile ilişkili olan bir antijen de H antijeni olup A ve B antijenlerinin oluşumundan önceki bir on basamakta oluşan fakat bazı kişilerde bulunabilen bir antijendir. Nadir bulunan bu antijene karşı antikoru (anti-H) olan, "Bombay fenotipi" bireyler, hem H maddesine hem de A ve B antijenlerine karşı antikor üretmektedirler ve bu nedenle sadece H antijeni içermeyen (hh) donörlerden kan alabilirler(34).

Tablo 2. ABO kan grupları sisteminde antijen-antikor ilişkileri(18).

ABO blood group	Red cell antigen	Antibodies in serum
O	None	Anti-A, anti-B, anti-A,B
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A and B	None

2.2.1.1. ABO Kan Grubu Biyokimyası

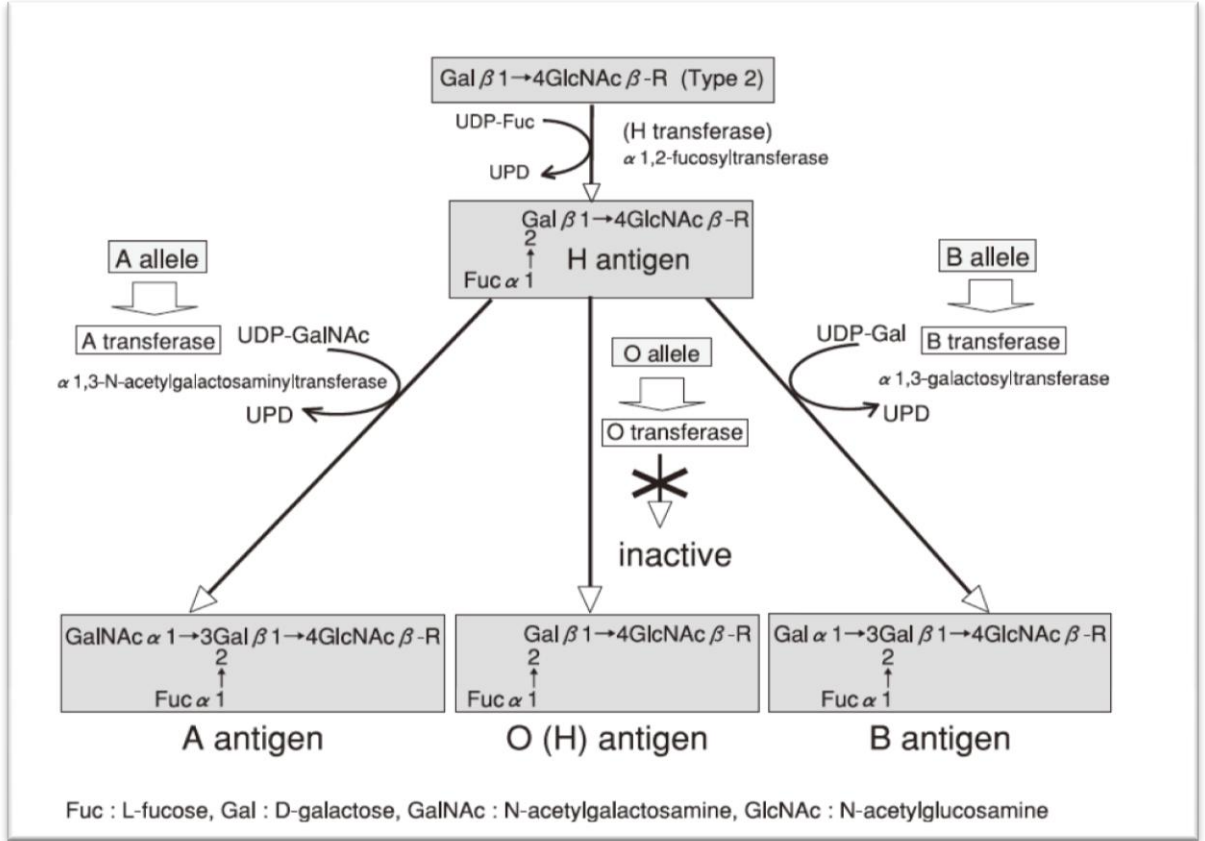
ABO sistemini oluşturan genler 9. kromozomun (9q34) uzun koluna lokalizedir ve 18 kilobaz (kb) uzunluğundadır(35). ABH kan gruplarında;

A nin niteliği: D – N asetilgalaktozamin

B nin niteliği: D – galaktoz

H nin niteliği: L – fucoz'dan gelir(36).

ABO kan grubu sistemi



Şekil 1. ABO antijenlerinin biyosentezi(37).

ABO antijenleri sadece eritrositlerde değil bazı doku ve epitelyal hücrelerde de bulunmaktadır(38). Kas sinir sistemi gibi bağ dokusunda bulunmamaktadır(39).

Bu nedenle transfüzyon tıbbında doku-kan grubu olarak değil kan grubu olarak tanımlanmaktadır. H antijeni A ve B kan gruplarının yapımında öncü olarak kullanılır(38).

ABO (H) antijenleri çoğunlukla Tip 1 ve Tip 2 prekürsörlerde bulunmaktadır. Tip1 prekürsör zincirleri plazma ve diğer vücut dokularında ABH antijeninin esas taşıyıcısıdır. Tip2 prekürsör zincirleri eritrosit (RBC) membranıyla ilişkili ABO glikoziltransferaz için primer alıcılardır(38).

Tip3 zincirleri RBC glikolipitlerinde bulunur ya da A grubu kişilerde salgılanır(40).

Tip4 ABH yapısı sadece glikolipitlerde bulunur(41).

Tablo 3. H antijen prekürsörler(42).

Terminal disaccharide structure of precursor	
Type 1	Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc β 1 \rightarrow R (<i>e.g.</i> endodermal cells)
Type 2	Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow R (<i>e.g.</i> mesodermal cells, <i>e.g.</i> erythrocytes)
Type 3	Gal β 1 \rightarrow 3GalNAc α 1 \rightarrow R (<i>e.g.</i> O-linked, linkage to Ser/Thr, repeating A)
Type 4	Gal β 1 \rightarrow 3GalNAc β 1 \rightarrow R (<i>e.g.</i> Glycolipids)

R, indicates the carrier which can be carbohydrate, glycolipid or glycoprotein

Fukoz alfa 1-2 üzerinden bazı prekürsörlerin bağlanmasıyla H antijeni oluşur. İnsanlarda bu antijenin sentezine katılan iki α 1, 2 fukoziltransferaz (FUT)'ın katıldığı bilinmektedir. Bunlar FUT 1 ve FUT 2 denen iki farklı gen bölgesi tarafından kontrol edilmektedir. Tamamen ya da kısmen FUT 1 ve FUT 2 yi inaktive eden mutasyonlar bu iki lokusun her birinde genetik polimorfizm oluşturur. FUT 1 alelinin yokluğu eritrositlerin üzerinde ABH antijeninin yokluğuyla karakterize Bombay fenotipini oluşturur. Bu fenotip çok nadir görülür 1/100.000-1/1.000.000. FUT 2 alelinin yokluğu nonsekretuar tip ile karakterizedir. Salgı ve birçok epitelyum hücresinin üzerinde ABH antijenleri bulunmaz. Bombay fenotipinin aksine non-sekretuar tip Avrupalılar ve kuzey Amerikalıların %20 sinde bulunmuştur(42). H antijenleri bir kez meydana getirildikten sonra biyosenteze bir N-asetilgalaktozamin eklenmesi ile ya da α 1, 3 bağına bir galaktoz eklenerek sırasıyla A ve B antijenleri oluşturulabilir. Bu adım ABO lokusuna farklı alelleri ile kodlanan A veya B enzimler tarafından katalize edilir. Bu lokusta geniş bir dizi alel tanımlanmıştır bazıları A veya B antijenini tanımlarken bazısı da mutasyonlar tarafından inaktive edilerek O alelini oluşturur(43). A grubu antijenlerinin subgrupları ilk kez Von Dungern ve Hirsfield tarafından tanımlanmıştır. A1 RBC nin 4 tane prekürsör tipi bulunurken A2 eritrositlerde esas olarak Tip 1 ve Tip 2 ile daha küçük bir grup olan Tip 3 grubu bulunmaktadır(40).

2.2.1.2. ABO Sistemine Ait Antikorlar

ABO sistemine ait gelişmiş antikorlar; doğal ve immün olmak üzere iki grupta incelenirler. Her iki tip de immünizasyon sonucu oluşmaktadır. Doğal anti-A ve anti-B antikorları genellikle IgM, immün anti-A ve anti-B antikorları ise IgG yapısındadır ve en fazla sıklıkla fetal-maternal hemoraji sonucunda gelişmektedirler. Doğal gelişen antikorlarda

immünojen, muhtemelen bakteriyel kaynaklıdır. Florada bulunan bakterilerle kan grup antijenleri arasında benzerlik bulunmaktadır. Bu bakterilere karşı gelişen IgM yapısındaki antijenlerin izohemaglutinin olarak tanımlanan doğal antikorları oluşturduğu düşünülmektedir.

O gurubundaki bireylerin serumlarında bulunan anti-A,B antikorları; hem A hem de B tipi eritrositlerle aglütinasyon verse de adsorbsiyon teknikleri ile A ve B olarak ayırt edilemezler. A hücreleri ile reaksiyona sokulan serumlardan elde edilen “eluate” ler ile yeniden test yapıldığında yalnızca A antijenine sahip hücreler ile ireaksiyon vermeleri beklenirken, yeniden hem A hem de B hücreleri ile reaksiyon verdikleri görülmekte ve A veya B grubu sekretorların tükrükleri bu antikorun hem A hem de B aktivitesini inhibe edebilmektedir.

Anti-A1 antikorları, A1 hücreleri ile reaksiyon verir ve B, O, A2, A2B değişik oranlarda Ax kan gruplarındaki kişilerin serumlarında bulunabilirler.

Anti-H antikorları, O hücreleri ile çok kuvvetli aglütinasyon oluştururken, A2 ve A3 hücreleri ile daha zayıf aglütinasyon oluştururlar. En zayıf aglütinasyon ise A1 ve A1B hücreleri ile oluşmaktadır. Anti-H bombay tipi (Oh) kan gurubu olan kişilerin serumlarında bulunur. ABO sistemine ait bu antikorların temel özellikleri Tablo 4.'de gösterilmektedir(44).

Tablo 4. ABO sistemine ait antikorlar(44).

Antikor	Grup	Serum İnsidans	Özellik	Diğer Kaynaklar
Anti-B	A	%100	Sıklıkla IgM Titre 1:8-512	Colostrum IgA Tükrük IgA
Anti-A,B	O, Oh	%100	Sıklıkla IgG Ax, A3 ile reak.	
Anti-A	B	%100	Sıklıkla IgM Titre 1:32-2048	
Anti-A1 A2B A2	%22-35 %1-8	Az sayıda transfüzyon		A2 ile absorbe O ve B serumu
Ax	Çoğunlukla	reaksiyonu		
Anti-H	Oh A1, A1B,	%100 Bazan	H maddesi ile inhibe olur	

2.2.2. Lewis Sistemi

Lewis antijenleri eritrositte bulunmuştur ve bunlar epitelde sentezlenip plazma aracılığıyla eritrosit membranına katılır(45). Lewis antijenleri biyokimyasal olarak aynı ön maddelerden oluştuğu için ABH antijenleriyle bağlantılıdır. Lewis-a ve Lewis-b bu sistemin temel antijenleridir(25). Bu göz önüne alındığında, Lewis kan grubu bir dizi farklı fenotip sınıfı sunar. Le(a+b-) non sekretuar fenotip, Le(a+b+) veya zayıf sekretuar (Sew) Tip 1 prekürsör maddelerini arttırıp Le-a antijenlerine dönüştürür salgıdaki ABH maddelerini azaltır. Le(a-b+) fenotipi Se geniyle birlikte aynı bireylerde bulunmuş, Le-a özgülüğü ve Le-d (type H-1) antijen belirleyicisi arasındaki ilişkiyi sağlar. Le-b antijeni Lewis lokusu ve sekretör epistatik etkileşim ürünüdür(46). Son olarak Le(a-b-) fenotipi birkaç farklı Lewis (Le) geni aleli içerir ve fonksiyonel olmayan transferazları kodlar. Bu nedenle sekretör olsun ya da olmasın bu kişiler Le-a veya Le-b antijenlerini kodlayamaz(47).

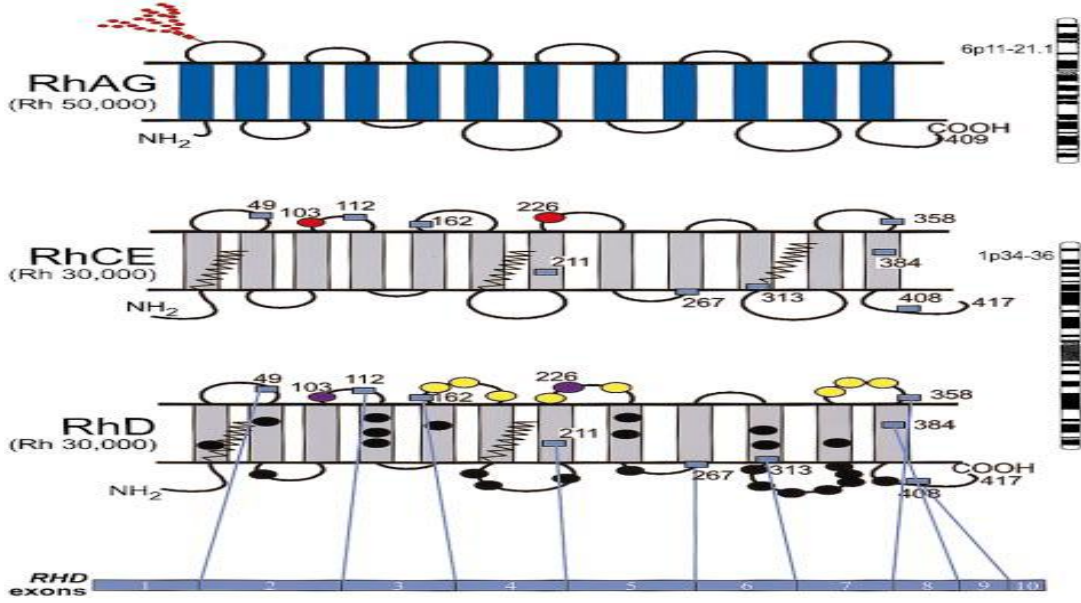
2.2.3. Rh Kan Grubu

1940 yılında Landsteiner ve Wiener, maymunlarda insan kan gruplarına değin özelliklerin bulunup bulunmadığını araştırırken Macaca Rhesus maymunundan alınan kanın tavşanlara, iğne ile verildiğinde oluşan antiserumun, beyaz Amerikalıların %85'inin kanlarını kümelendirdiğini göstermişlerdir. Yeni bulunan bu etmen Rhesus maymununun alyuvarlarıyla yapılan bağışıklama sonucunda ortaya çıkarıldığından Landsteiner ve Wiener tarafından Rh olarak adlandırıldı. Alyuvarlarında Rh etmenini taşıyan bireyler bu etmen yönünden pozitif (+), taşımayanlar ise Rh negatif (-) olarak tanımlanırlar(48). 40'tan fazla antijen tanımlanmış olsa da, beş karar verdirici antijenden ortaya çıkan yapıları oluşturur. Kişilerde D antijeninin varlığı Rh "pozitifliği" ve yokluğu da "negatifliği" durumunu oluşturur. Ayrıca Rh proteini üzerinde antijenik yapıda farklılık yaratabilen E/e ve C/c çiftlerinin bulunmasına göre ikiden beşe kadar değişik antijenik kombinasyonlar örneğin CDE, CDe, cDE, cDe, ce, CE ortaya çıkabilmektedir. D antijeni daha baskın özelliktedir. Toplumun %15'inde bu antijenin yokluğu görülmektedir. Rh Negatif olan bu bireylerin çok az miktarda Rh pozitif hücreler ile transfüzyon veya gebelik gibi durumlarda karşılaşması anti-D alloantikorları üretmelerine neden olabilir(34). Rh kan grubu ABO kan grubundan sonra klinik olarak ikinci önemli kan grubudur. 1960'ların sonlarından Anti-D profilaksisine geçişten ve 1990'ların başlarında pre ve post-partum Anti-D profilaksisi uygulandığından bu yana yenidoğanlarda alloimmünizasyona bağlı hemolitik hastalık görülme sıklığı %90'a kadar

azalmıştır. Tüm gebelerin yaklaşık %1'inde klinik olarak anlamlı antieritrosit antikorları mevcut. Anti-D hala yeni doğanlarda transfüzyon ve fototerapinin esas endikasyonudur(49).

2.2.3.1. Rh Antijenleri

Rh proteinleri (RhD ve RhCE) Rh antijenlerini taşırlar ve eritrosit membranının lipit çift katmanında yağ asitlerine kovalent olarak bağlanmışlardır. RhD ve RhCE proteinleri birbirleriyle %93,8 oranında aminoasit dizi benzerliği göstermekte, yapıları 12 transmembran kıvrımdan oluşmakta, membran dışına uzanan 6 kıvrımı bulunmakta olup amino ve karboksil uçları sitoplazmaya uzanmaktadır(50). Son yıllarda, Rh proteinlerinin eritrosit yüzeyinde ifade edilebilmeleri için Rh ilişkili glikoprotein Rh associated glycoprotein (RhAG) adı verilen proteinin membranda bulunması gerektiği anlaşılmıştır. Rh ilişkili glikoprotein, Rh proteinleriyle %40 homologdur. Rh proteinleri ile RhAG birlikte 'Rh protein ailesi' olarak tanımlanırlar. Eritrosit membranında bulunan ve topluca 'Rh aksesuar proteinleri' olarak adlandırılan bazı proteinlerin [CD47 (integrin-ilişkili protein), LW kan grubu antijeni ICAM-4, glikoforin B, band 3] Rh protein ailesi ile yakın etkileşim içinde oldukları düşünülmektedir. Rh protein ailesi ve Rh aksesuar proteinlerine birlikte 'Rh kompleksi' adı verilmektedir(51). Rh proteinleri 2 gen tarafından kodlanırlar: RhD proteinini kodlayan RHD geni ve RhCE proteinini kodlayan RHCE geni 10 ekson içerirler ve 1. kromozom üzerinde kuyruk-kuyruğa (3'RHD5'-5'RHCE3') dizilmişlerdir, aralarında SNP1 adı verilen başka bir gen vardır. RHD geni D antijenini, RHCE geni ise C/c, E/e, Cw, Cx ve VS antijenlerini kodlamaktadır(52). RHAG geni de 10 eksona sahiptir ve 6. kromozom üzerinde bulunur(29). Bu gendeki işlev bozucu bazı mutasyonlar RhAG proteini ile beraber diğer Rh proteinlerinin de membranda bulunmamasına sebep olurlar ve hiçbir Rh antijeninin ifade edilmediği çok az rastlanan Rhnull fenotipini oluştururlar(53).



Şekil 2. RhAG, RhCE ve RhD proteinleri(50).

D lokusunda Du ve Dw, C lokusunda ender görülen Cw veya daha az rastlanan Cu oluşur. E lokusunda ise çok az görülen Eu bulunur. Ayrıca baskın bir Mendel özyapısı olan V geni yoklanan zencilerde yüksek frekans gösterirken, beyazlarda son derece düşük frekansta gözlenmiştir. V geni cde ve cDe soyaktaranlarının (kromozomlarının) bir parçasıdır, fakat dizgedeki yeri kesinlik kazanmamıştır(54). D (+) eritrositlerdeki D antijeni, miktar ve nitelik açısından 5 farklı tipe ayrılır:

- 1. Common D antijeni:** Tüm epitoplari mevcut D antijenidir.
- 2. Zayıf D ve DU antijeni:** D antijen miktarı azalmıştır.
- 3. Parsiyel D antijeni:** D antijeninin bazı epitoplari bulunmaktadır.
- 4. Parsiyel zayıf D antijeni:** Parsiyel D sayı olarak az oranda görülür.
- 5.Yüksek D antijeni:** Normal D antijeni yüksek oranda kromozomal yapı içinde bulunmaktadır(55).

Tablo 5. Rh D Antijenleri(56).

TABLE						
Molecular changes in Rh D alleles and their correlation with phenotypes of the D antigen						
Classification of antigen change	D antigen phenotype	Molecular basis		Representative example Description of the RHD allele	Common name	New rhesus antigen
		Protein alteration	Mechanism*			
Partial D	Qualitatively altered	Amino acid substitution on the external surface hybrid protein:protein segment exchange on the outer surface	Missense mutation	RHD(G355S)	DNB	Unknown
			Gene conversion	RHD-CE(3-6)-D	DVI type 3	BARC
Weak D	Quantitatively attenuated	Substitution of amino acids in the membrane or extracellularly	Missense mutation	RHD(V270G)	Weak D type 1	Unknown
DEL	Quantitatively markedly attenuated	Strongly reduced translation or protein expression	Missense mutation at the site of splicing	RHD (M2951) in C De RHD (K409K)	n/a n/a	Unknown
D negative	D negative	Absent protein expression	Gene deletion Nonsense mutation Frame shift mutation Modifying gene	RHD deletion RHD (Y330X) RHD (488 del 4) Defect in the RHAG gene	D negative n/a n/a	Impossible
		Hybridprotein: exchange of protein segment on the external surface	Gene conversion	RHD-CE(4-7)-D	Rh _{null} Cde ^S	
Antithetical RHCE protein antigen	Presence of antigen E or e	Missense mutation in amino acid position 226 codes for antigen E	Missense mutation in amino acid position 226 in RHCE	RHCE allele: Ala 226 codes for antigen e, Pro 226 codes for antigen E	n/a	E versus e

2.2.3.2. Rh Antikorları

Rh antikorları anti-Cw ve anti-E gibi bazı istisnalar dışında immün orijinli IgG yapısında antikorlardır ve intravasküler hemoliz oluşturmazlar. IgM ya da IgA tipi Rh antikorları nadirdir. Varlıkları en iyi olarak albümin, enzim ve Coombs testleri ile gösterilirler. Transfüzyon öncesi rutin olarak tarandığı için en çok fetal-maternal hemoraji sonucu oluştukları kabul edilmektedir.

D antijeni dozaj (düzeye bağlı reaksiyon farklılığı) göstermez, ancak anti-C, anti-c, anti-E ve anti-e antikorları sıklıkla dozaj göstererek, homozigot hücrelerle heterozigot hücrelere göre daha kuvvetli aglütinasyon oluşturlar(44).

2.2.4. Kell Kan Grubu Sistemi

Kell glikoproteini 31 antijen içeren, membranı tek defa geçerek membran dışında çok kıvrımlı büyük bir yapı oluşturan bir endopeptidazdır ve membranda Xk proteinine kovalent olarak bağlıdır(57). En immünojenik olan antijen K (KEL1)'dir. Beyazlarda K (KEL1) %9, k (KEL2) ise %99 sıklıkla gözlenmektedir. Kell glikoproteininin eritropoezin erken dönemlerinde ifade edilmeye başlanması ve anti-K'nın in vitro eritropoezi baskıladığının gösterilmesi bu sistemin eritropoezde fonksiyonel bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Zayıf kell

ekspresyonu kalıtsal olabileceği gibi geçici olarak edinilmiş de olabilir. Kell sisteminin antijenlerinin geçici depresyonu otoimmün hemolitik anemi, infeksiyonlarda gözlenebilir. Bazı genetik değişiklikler Knull fenotipine yol açmaktadır. X'e bağlı kalıtılan XK geni Xk proteini ve Kx antijenini üretmektedir. Xk proteini ve Kell glikoproteini eritrosit membranında yakın etkileşim içindedirler. Erkeklerde hemizigot mutasyon sonucunda Xk proteininin yokluğu aynı zamanda kell antijenlerinin ifadesini de zayıflatmaktadır. Bu geç başlangıçlı X'e bağlı geçişli nöroakantozis tablosuna McLeod sendromu adı verilir. Tipik olarak hastalık kendisini erkeklerde, kırklı yaşlardan sonra nöromusküler sorunlarla gösterir; hastalarda artmış kreatin kinaz düzeyi ve akantositoz bulunmaktadır(58).

2.2.5. Kidd Kan Grubu Sistemi

Jk/HUT11 proteini membranı 10 defa dolaşan bir üre transport proteinidir. Bu protein Kidd kan grubu sisteminin antijenlerini içermektedir. Jk molekülünün üre transportunda görev aldığı için tüm Jk antijenlerinden yoksun olan eritrositler 2M üre ortamında direnç gösterirler. Kidd sisteminin ifade edilmemesi açık bir hastalığa neden olmamakta ve tek bulgu idrarı konsantre etme kapasitesinde azalma şeklinde gözlenmektedir(59). Kidd sisteminin geni (SLC14A1) 18. kromozom üzerinde bulunur ve SNP (838G>A) Jk proteininin hücre dışındaki dördüncü pozisyonunda (Asp280Asn) değişikliği yaparak Asp(Jka) veya Asn(Jkb) polimorfizmini meydana getirmektedir(60). Nadir görülen Jk(a-b-) (Jknull) fenotipine Polonyalılar başta olmak üzere, bazı Asya toplulukları ve Finliler'de (871T>C) daha sık rastlanmaktadır(61). Anti-Jka ve anti-Jkb sık rastlanan antikorlar değildir ancak gecikmiş tip hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının en az üçte birinden sorumludurlar. Bu antikorlar sıklıkla tespit edilemeyecek seviyeye düşer veya sadece antijen için homozigot olan eritrositlerle reaksiyona girer ve bu nedenle duyarlanmış bireyin serumunda saptanamayabilir(62).

2.2.6. Duffy Kan Grubu Sistemi

Duffy glikoproteini (Duffy antijeni-kemokin reseptörü, DARC) birçok kemokin için reseptör görevi yapmaktadır ve ortamdaki fazla kemokinleri sünger gibi emerek azalttığı düşünülmektedir. Plasmodium vivax merozitleri Duffy reseptörleri aracılığıyla eritrositlere girerek hastalık yapmaktadır(51). Duffy geni (*FY* veya *DARC*) 1. kromozom üzerinde bulunur ve iki eksona sahiptir. Duffy geninin ikinci eksonundaki 125G>A şeklindeki SNP, Duffy

proteininin hücre dışına bakan amino ucundaki 42. pozisyonda bir aminoasit değişikliğine [Gly(Fya) veya Asp(Fyb)] yol açarak Fya/Fyb polimorfizmini oluşturmaktadır(63,64). Beyazlarda Fya %68, Fyb ise %80 oranında gözlenmektedir. Beyaz ve siyah ırkta gözlenen Fya/ Fyb polimorfizm sıklığı Tablo 5.'te gösterilmiştir(65). Afrikalı Amerikalılar'ın %70, Batı Afrikalılar'ın %100'ünün eritrositlerinde Fya ve Fyb bulunmamaktadır. Bu Fy(a-b-) bireyler Fyb alellerinde eritrositlere özgü transkripsiyon faktörü olan GATA-1'in DARC geninin promotör bölgesine bağlanma noktasında bir mutasyonu (-67T>C) homozigot olarak taşırlar. GATA-1 eritrositlere özgün olduğu için eritrositlerde Duffy glikoproteini ifade edilemezken diğer dokularda ifade edilebilir. Plasmodium vivax'ın endemik olduğu bölgelerde bu fenotipin yaygın gözlenmesi mutasyon üzerinde bir seleksiyon basıncı oluşturarak bu popülasyonları malaryaya karşı dirençli hale getirmiştir(66). Bu bireyler anti-Fya oluştururlarken anti-Fyb oluşturmamaktadır. Benzer mutasyonun Fya alelinde bulunduğu Fy(a-b-) fenotipi yine malarya endemik bir bölge olan Papua Yeni Gine'de yaygın olarak bulunmaktadır(67). Fy antijenlerinin zayıf ifade edilmesi ile sonuçlanan bazı SNP'ler de bulunmaktadır(68).

2.3. Kan Grubu Farklılaşması ve Genetiği

Kan grubu çeşitliliği farklı mekanizmalar sonucunda meydana gelmektedir. Bunlardan en sık görüleni tek nükleotit polimorfizmidir (SNP). Eksonlarda missens SNP'ler sonucunda ya karbonhidrat antijenleri sentezleyen glikoziltransferaz enziminde ya da protein yapının hücre membranı dışına bakan yüzeyinde oluşan tek aminoasit değişikliği bu çeşitliliğe neden olmaktadır. Nonsense SNP'ler erken gelen 'stop' kodonu oluşturup protein sentezini durdurarak etki göstermektedir. Duffynull Fy(a-b-) örneğinde olduğu gibi genin promotör bölgesinde oluşan SNP sonucunda eritrositlerde bu genin transkripsiyonu sağlayan faktör buraya bağlanamadığından gen ifade edilememektedir. Tek nükleotit polimorfizmleri eritrosit membranında sadece antijen ifadesini değiştirmekle kalmaz aynı zamanda antijen sayısını da etkileyebilirler. Intron-ekson arası kesim bölgelerindeki SNP'ler transkripsiyon sırasında önceki veya sonraki eksonların okunamayıp atlanmasına sebep olabilir. Polonyalılar'da gözlenen Jknull fenotipi böyle bir bozukluk sonucunda oluşmaktadır. Bir genin tamamının delesyonu sonucu oluşan kan grubu çeşitliliğine tek örnek Rh sisteminin D polimorfizmidir. Tek nükleotit delesyonuna örnek ise ABO sisteminin O ve A2 alelleridir. Homolog genler arasında oluşan rekombinasyon veya konversiyon olayları ile genlerin yeniden düzenlenmesi

kan grubu ifadesini farklı şekillerde etkileyebilir. Örneğin *RHD* ve *RHCE* genleri arasında çapraz değişikliklerle oluşan hibrid genler yeni antijenik yapıların ve sonuçta az rastlanan fenotiplerin ortaya çıkmasına yol açmaktadırlar(27,69). Kan grupları genetik karakterlerdendir. Herbiri bir çift ya da multipl alellerin kontrolleri altında ortaya çıkmaktadırlar. O nedenle birer genetik simge (marker gene) gibi kullanılabilirler. Kan genetiği daima immünogenetik ile izlenmektedir; ayrı fakat yeni çalışma alanlarını içersine alır: haptoglobiner, gamma-globulinler ve çeşitli immünolojik sistemler gibi yeni filizlenmiş medikal genetik dalları v.b. bulunmaktadır(3).

2.4. Kan Grubu Hastalık İlişkisi

Hastalıkların genetik temelini anlamak için toplumdaki dağılımı ve sıklığı gibi genetik çeşitlilik ve farklılığı anlamak önemlidir. Genellikle genotip ve fenotip arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır(4). Medikal genetiğin araştırma konularından birisi kan gruplarıdır. Bazı hastalık ya da kondisyonların kan gruplarıyla birliktelik gösterdiğini esasen belirtilmiştir(5).

Kan gruplarıyla bazı hastalıkların da ilişkili olduğu inkar edilemez. İstatistiksel olarak kan gruplarıyla ilişkili bulunan bazı hastalıklar; malignensiler, peptik ülser, infeksiyon ve koagülasyonla ilgili olanlardır(8). 1953'te Aird ve arkadaşları mide kanseri ve kan grubu ilişkisini incelemiştir. Daha sonra yapılan birkaç çalışmada da bu ilişki incelenmiştir(70). Açıklanamayan bir biyolojik mekanizmayla A kan grubunun mide kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir(71).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda O kan grubuna sahip bireylerde pankreas kanser riski açısından daha düşük olduğu görülmüştür(72). 1954'te Aird ve arkadaşları O kan grubuna sahip katılımcıların A kan grubuna sahip kişilere göre %20 daha fazla peptik ülser görüldüğünü rapor etmişlerdir(70). Perçin ve Göze; insüline bağımlı olmayan diabetik bireylerde ABO, Rh kan grupları ve Fosfoglukomutaz 1 (PGM1) enzim fenotiplerini incelemiştir. Araştırmaya alınan 205 diabetli bireyin PGM1 enzim fenotipleri, selüloz asetat elektroforez yöntemiyle, kan grupları ise aglütinasyon yöntemi ile belirlenmiştir. Sonuçlar, kontrol grubu olarak seçilen 200 sağlıklı bireyin verileri ile karşılaştırılmıştır. Diabetik bireyler, PGM1 fenotipleri yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmazken ABO ve Rh fenotipleri yönünden gruplar arası farkın anlamlı olduğu saptanmıştır(73).

Platt ve ark. kan grubu ve kardiyak infarktüs arasındaki ilişkiyi açıklamak için 450 hasta incelemiştir. Hastalar 2 yaş grubuna ayrılmıştır. Bunlar 65 yaşından genç ve yaşlılar olarak değerlendirilmiştir. Kardiyak infarktüs hastalar içinde A kan grubunun üstünlüğü yüksek bir oranda her iki kan grubunda da anlamlı bulunmuştur. Hipertansiyon, hiperürikemi, diabetes mellitus, sigara içme ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin en az bir tanesi ile yürüme deneyimi dışındaki tüm hastalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Kan grubu A'nın üstünlüğü kardiyak infarktüs daha genç hastalarda da gösterilmiştir. Yaptıkları analizler güçlü bir şekilde kan grubu A ve diğer risk faktörlerinin bağımsızlığı ile kardiyak infarktüsün daha büyük tekrür oranı içinde sorumlu olan ortak bir genetik faktörün var olduğunu belirtmişlerdir(74).

Wu ve ark. ABO kan grupları ve vasküler hastalıkları konu alan çalışmalarında bazı vasküler hastalıklar ve non- O grubu durumları arasındaki bağlantının tarihsel izlenimlerini doğrulamıştır. vWF seviyeleri üzerindeki ABO'nun etkileri tarafından yapılan tahminlerin dağılım oranları benzer olmasına rağmen, daha ileriki çalışmaların olası riskleri belirlemeyi ve trombozis üzerinde O antijen ifadesine düşen etkileri anlatmayı gerektirdiğini belirtmişlerdir(75).

Tablo 6. Bazı Hastalıklar ve Kan Grubu İlişkisi(76).

Disease	Blood group association
Cancer	A, "A-like" Le ^x , Le ^y , Sialyl-Le ^x , T, Tn P Fy
Peptic Ulcer	O ABH secretion Le ^b
Coagulation bleeding clotting	O A
Infection	A, B, O, P, Dr, Fy, AnWj
Renal Disease	Raph (MER2)

ABO kan grupları ile plazma kolesterol konsantrasyonu düzeyi ile 40 yıl önce ilişkilendirilmiştir(9). O kan grubu hafif düşük kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir(10). Başka bir çalışmada A kan grubu ile artmış total kolesterol ve LDL seviyeleri ilişkilendirilmiştir(11). Lipitlerin yanı sıra ABO kan grup sistemi; Faktör VIII, vWF, endotelial moleküller ve platelet moleküllerini içeren faktörlerle beraber kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi de bazı çalışmalarda araştırılmıştır(12).

2.5. Paraoksonaz

Paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip HDL-kolesterol ile ilişkili glikoprotein yapısında kalsiyum (Ca) bağımlı bir serum esterazdır(77-79).

2.5.1. Paraoksonaz Tarihçesi

1946'da Abraham Mazur tarafından hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını ilk kez bildirmiştir(80,81).

Bu enzim 1953 yılında Aldridge tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden Arilesteraz olarak tespit edilmiştir(82). Aldridge tavşan plazmasında çok yüksek PON1 seviyeleri bulunduğunu ve paraoksonaz saflaştırmada kullanışlı olduğunu kanıtlamıştır. Aldridge'in takip eden yayınlarında serum Arilesteraz paraokson, metil paraokson ve klormetil paraoksona yüksek derecede seçicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır(82,83).

1961 yılında Uriel tarafından insan serumunda yapılan bir çalışmayla ilk kez PON ile HDL ilişkisinin olduğu bulunmuştur(84).

1985 lere kadar paraoksonaz enziminin son derece zehirli olan organofosfatlar üzerindeki etkisi incelenip saflaştırılması yapılarak, detoksifikasyonda nasıl bir rol oynadığı araştırılmıştır(79).

1985 yılında Mackness ve ark. ilk olarak HDL-ayırımı için santrifüj yöntemini geliştirip daha sonrasında, koyunlarda paraoksonaz aktivitesinin genellikle Apo-AI içeren partiküllerde HDL ile beraber bulunduğunu ve insan serumunun ultra santrifüjlenmesi ile Paraoksonaz enziminin kanda HDL yapısında taşındığını ortaya koymuşlardır. Saflaştırılmış sığır serumundaki PON enziminin lipitler ile ilişkili olduğu ve HDL ile aynı molekül kütesine sahip olduğunu göstermişlerdir. Saflaştırma sırasında Apo-AI'in paraoksonazdan

ayırımının zor olması, ikisinin sıkı bir etkileşimde olduğunu düşündürmüŖ ve HDL kolesterol tayini sırasında lipoprotein fraksiyonunda arilesteraz aktivitesine rastlamışlardır(85,86).

1988 yılında Mackness ve ark. PON1'in HDL üzerinde Apo AI'e bağlı bir Ŗekilde aktivite gösterdiğini ve 1991 yılında ise LDL üzerindeki lipit peroksit birikimini azalttığını bulmuşlardır(87).

İmmünoaffinite kromatografi çalışmaları insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki Apo AI ve Apo J ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir(86,88).

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, farklı kardiyovasküler hastalıklardaki enzim aktiviteleri incelenmiş olup, lipoproteinler ve lipit peroksidasyonu arasındaki ilişkisi araştırılmış ve enzimin aminoasit dizisi belirlenmiştir(89).

2.5.2. Paraoksonazın Gen Ailesi

Paraoksonaz geni, insanlarda yedinci kromozomun uzun kolunda olup q21.3 ve q22.1 arasında yerleştikleri bildirilmiştir(90).

PON gen ailesinin bilinen 3 üyesi vardır. Bunlar; PON1, PON2 ve PON3 Ŗekindedir(91). Bu genlerin yapısal benzerliklerinin fazla olduğu ve ortak bir evrimsel yapı maddesinden, gen duplikasyonlarının meydana gelmesiyle oluştukları düşünölmüştür(92).

Bazı memeli türlerinin serumları incelendiği zaman içerdikleri PON1,PON2 ve PON3 enzimlerinin nükleotit düzeyinde %70 benzerlik ve aminoasit düzeyinde %60 benzerlik gösterdiği görölmüştür(93). Paraoksonaz gen ailesi arasında ilk bulunan PON1 enzimi, PON2 ve PON3 enzimine göre üzerinde daha fazla çalışma yapılmış olup hala çalışılmaya devam edilmektedir(86,91).

PON1'in 106. pozisyonunda lizin bulunurken, PON2 ve PON3 te lizin bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri tespit edilmiştir. PON1'in karaciğerin yanında kalp, böbrek, beyin, ince bağırsak ve akciğer dokularında olduğu ve bu dokuların hepsinde endotelial tabakada yerleşik olduğu, immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmiştir(80,94).

Son yıllarda tavşan karaciğeri ve serumundan saflaştırılmış tavşan HDL'si üzerinde bulunan laktanoz aktivitesi ile tanımlanan PON3 gen ürünü plazmada bulunmuşken, PON2 gen ürünü dokular arasında geniş bir dağılım göstermesine rağmen protein ürünleri henüz bilinmemektedir(86,94).

2.5.3. Genetik Polimorfizm

PON1 polimorfizmleri ilk kez 1973 yılında Mallinckrodt ve ark. tarafından saptanarak PON1 enziminin genetik polimorfizm sergilediğini, enzim aktivitesinin trimodal dağılım gösterdiği bildirilmiştir(95).

Serum PON1 seviyesi ve etkinlik derecesinin bireyler arasında değişkenlik göstermesinin sebeplerinden birisi de PON1 geninin promotor ve kodlama bölgelerinde çeşitli polimorfizmler göstermiş olmasıdır(96). Bu polimorfizmlerin en önemlilerinden ikisi olan 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile meydana gelir. Bunlardan PON1 Q192R en sık görülen polimorfizmdir(97).

192. pozisyondaki glutaminin Q (A) alleli ile arginin R(B) allelinin yer değiştirmesiyle birinci polimorfizm; 55. Pozisyondaki lösin (L) alleli ile metioninin (M) allelinin yer değiştirmesiyle ikinci polimorfizm oluşur(98).

Paraokson, PON1_{192R} tarafından altı kat daha hızlı bir şekilde hidrolizi sağlanır. PON1_{192Q} ise soman, diazoksonu ve sarini daha hızlı hidroliz eder. 192. pozisyondaki arginin aktif bölgenin önemli bir yerinde olmasının yanında LDL yi oksidasyondan da koruma özelliğini etkiler. PON1 192Q alloenzimi daha koruyucu bir yapıya sahiptir(99,100).

PON1'in A fenotipi düşük, B fenotipi yüksek paraoksonaz aktivitesine sahiptir(98).

Düşük aktiviteli izoenzim A allel (glutamin varyantı) 192. pozisyonda glutamin içeren PON enzimini şifrelerken, yüksek aktiviteye sahip B alleli ise (arginin varyantı) 192. pozisyonda arginin bulunan bir proteini şifreler(88).

Bu her iki enzimde izoform frekansları, Hardy-Weinberg dengesindedir. Bundan dolayı 3 fenotip ve trimodal dağılım oluşur. Bunlardan en yaygın olanı düşük aktiviteye sahip homozigot AA(QQ), ikincisi orta aktiviteye sahip Heterozigot AB(QR) ve en az yaygınlığa sahip yüksek aktiviteli olan da Homozigot BB(RR)'dir(97).

Homozigot BB bireyler homozigot AA'a göre daha yüksek enzim yoğunluğuna sahiptir. Polimorfizm Arilesteraz aktivitesini etkilemediğinden dolayı Arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklere bağlı kalmadan asıl protein yoğunluğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Farklı toplumlarda PON1 aktivitesi açısından çok açık bir şekilde farklılıklar olduğu görülmüştür. Avrupa toplumunda serumdaki PON1 aktivitesi trifazik şekilde dağılım gösterdiğinden dolayı PON1 ve ateroskleroz gibi hastalıklar arasındaki ilişki düşünüldüğü zaman PON1 aktivitesindeki polimorfizmin substrata bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine Avrupa toplumunda serum paraokson hidroliz aktivitesindeki polimorfizmin temeline

dayanan genetik açıdan yapılan araştırmalar bu özelliğın mendel kalıtımı ile iletildiğini göstermektedir(101).

Afrika, Asya ve Kanada topluluklarında PON1 aktivitesinin dağılımı unimodal olup Avrupa nüfusuna göre daha yüksek bir orta değeri vardır. Bunun sebebi büyük ihtimalle Afrika ve Asya kökenlerindeki 192 polimorfizm allel yaygınlığının yüksek olması ile beraber çevresel faktörlerin ve beslenmenin önemli olduğu düşünölmektedir(15).

PON1 geninde olduğu gibi PON2 geninde de polimorfizmler tanımlanarak ilk defa Asya orijinli olanlarda yapılan bir araştırmada PON2 geninin 310. pozisyonunda sistein yerine serin yer değıştirmesinin koroner arter hastalığı ile bağlantılı olduğu öne sürölmüştür(102).

2.5.4. Paraoksonaz Biyokimyasal Yapısı

İnsan serumundan saflaştırılan PON1 enzimi, yaklaşık 43000 dalton moleköl ağırlığı olan 354 aminoasit içeren glikoprotein yapısında olup Ca bağımlı HDL ile ilişkili bir esterazdır(97,103,104).

Her moleköl 3 şeker bağı içerecek, total moleköl ağırlığının %15,8 ini üç karbonhidrat zinciri oluşturur. İzoelektrik noktası 5,1'dir. Protein kısmı ise üç sistein kalıntısı içerir. Aminoasit bileşimi yüksek lösin içeriğı dışında başka bir özellik göstermez(86,94,104,105).

Yapısında yer alan 3 sistein (Cys) aminoasidinden 284. konumdaki serbest 42. ve 353. sistein rezidüleri arasında tek disülfid bağı bulunur(94). 284. konumdaki serbest sistein kalıntısı, substrat tanınması ve bağlanması için gereklidir(106). 284. konumdaki sisteinin, LDL'yi oksidasyondan korumada çok önemli bir rolü olmasına rağmen, organofosfatların hidrolizasyonuna bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir(94).

Paraoksonaz enzim aktivitesi için sistein rezidüleri gereklidir. Sistein, sülfhidril bileşikleri tarafından baskılanmış olan PON1 enzim aktivitesinin geri dönmesini sağlar(107).

Karaciğerde sentez edilip dolaşıma verilen PON1 enziminin HDL yapısında bulunduğu bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığı ile HDL lipitlerine bağlanmasını kolaylaştırır. HDL, PON1 enziminin kendisine bağlanmasında rolü olduğu düşünölen Apo A1 ve ApoJ proteinlerini içermektedir(94).

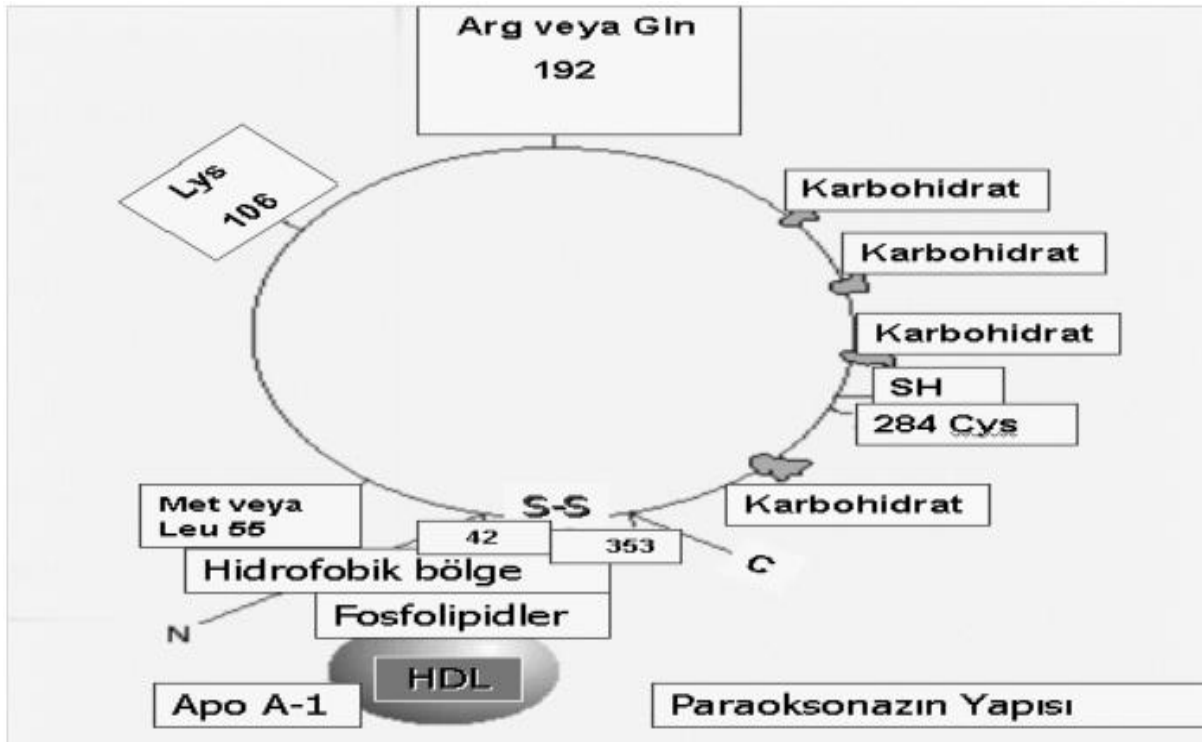
PON1 enzimi, her bir yaprağı 4 β tabakası içeren 6 yapraklı β tabakalı üç boyutlu yapıdan oluşur. Bu yapının merkezinde iki adet Ca iyonu bulunmaktadır. PON1 enziminin en yüksek derecede aktivite göstermesi için kalsiyum gereklidir(108). Bu kalsiyumlardan bir

tanesi yapısal kalsiyum olup yapıdan uzaklaştırılmasında dönüşümü olmayan denatürasyona neden olmaktadır(109).

Diğeri ise katalitik mekanizmada rolü olan Ca olup paraoksonun “O=P” bağı polarize edip fosforun nükleofilik saldırısına karşı yatkınlığını sağlayarak dietilfosfatın aktif bölgeden kolay bir şekilde ayrılmasını sağlar. Ca iyonunun aktivasyondaki önemli rolünden dolayı enzim aktivitesini ölçmek için serum ya da etilen diamin tetra asetik asitsiz (EDTA) plazması kullanılır. EDTA bir kalsiyum bağlayıcı olduğundan, varlığı PON1’i inhibe eder(110,111).

PON1 enzimi, organofosfat (OP) substratlarına karşı hidrolitik etkisi kalsiyum’a bağlı iken, lipid peroksidlerin birikimini önlemek için kalsiyum iyonunun gerekli olmadığı bildirilmektedir(112).

İnsan serum arilesteraz (ARE) ve PON1 aktivitesi, bazı aromatik asit esterleri ve organofosfatların büyük bir kısmını hidrolize etme özelliği olan tek bir enzim tarafından katalizlenmektedir(104).



Şekil 3. İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı(113).

2.5.5. Paraoksonazın Sentez ve Salgılanması

PON1 enzimi, karaciğerde üretilip daha sonra dolaşıma verilir(114). PON1 sentezi karaciğerde olmasından dolayı, PON1 enziminin serumdaki seviyesini belirleyen etken madde de karaciğer fonksiyonlarıdır(115).

Serumdaki PON1 aktivitesi, yenidoğan ve prematürelde yetişkin düzeyin yarısı kadardır. Yetişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaştığı, fakat bununla ilgili yapılan çalışmaların çoğu ilerki yaşlarda PON1 aktivitesinin düştüğü belirlenmiştir. Yetişkinlerde ömür boyu hiç değişim göstermeden aynı seviyede kaldığını savunan çalışmaların yanında yaşla bu seviyelerin azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır(110,116).

Serum PON1 yoğunluğu ile bireysel genotipler plazma lipit ve lipoprotein yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Serum düzeyleri zamana bağlı olarak değişim göstermezken, enzim aktivitesi, 55. ve 192. polimorfizmlerine bağlı olmadan kişiler arasında değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak gösterilen etkenin, HDL lipit oluşumunda rolü olan faktörlerin etkili olduğu öne sürülmekle beraber PON1 geninin alanındaki değişiklikler yada henüz belirlenmeyen sebepler olabilir(90).

Kadınlar ve erkekler arasında serumdaki HDL yoğunluğunda açık bir fark olmasına rağmen serum PON1 aktivitesinin cinse bağlı olarak değişkenlik gösterdiği görülmüştür(110,117). Bu nedenle; Paraoksonaz enzim aktivite polimorfizmini gösteremeyen Arilesteraz enzim aktivitesine de sahip olduğu görülmüştür(118).

Yapılan bir çalışmada, hamster ovaryum hücresi ve insan hepatosit hücresine transfekte edilen PON1 enzimi, sentezlendikten sonra hücre membranının dış yüzeyine bağlandığı görülmüştür. Bunun yanı sıra karaciğerde sentezlenen PON1 enzimi sonrasında önce mikrozomlara bağlandığı, daha sonra da hücrenin dış membranına bağlandığı düşünülmektedir. PON1'in, hücre membranının dış yüzeyinden salınıp HDL'ye bağlanmasının rastgele olmadığı, bu bağlanmada fosfolipitlerin önemli rolü olduğu ve LDL yeterli fosfolipit içeriğine sahip olmadığından PON1 enzimi hücreden salındıktan sonra kendisine bağlanamadığı görülmüştür(86,119).

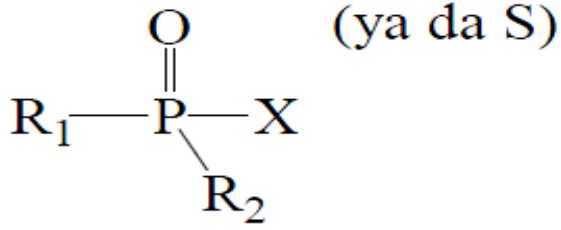
PON1 enzimidaki N terminal bölgesi hidrofobik sinyal dizisine sahip olduğundan PON1'in salınmadan önce bu alanın çıkarıldıktan sonra bu enzimin HDL'ye bağlanamadığı görülmüştür. Bu da, PON1'in HDL'ye hidrofobik N-terminal bölgesindeki sinyal dizisi sayesinde bağlandığını göstermektedir. N- terminalin tamamı membranı geçen heliks yapıdan oluşmuştur. N-terminal yapının 18-19 kalıntısı hidrofilik heliks yapıdadır ve heliks1 (H1)

olarak adlandırılır. Heliks 2 (H2)'de H1 gibi amfipatik yapıda olup H1 ve H2 yapılarının birbirine yakın olan hidrofobik kısımları bir araya gelip potansiyel membrana bağlanma yüzeyi oluştururlar. Hepatositlerin membranlarında bulunan fosfolipit çift tabakasında olan PON1 N-terminal hidrofobik sinyal dizisi aracılığıyla HDL'deki fosfolipidlere bağlanırlar. HDL, kan dolaşımı ile periferdeki arterlere ulaşarak burada PON1 endotelindeki fosfolipitlere taşınırlar. PON1, interstisyumda antioksidan görevi yapar(108).

2.5.6. PON1'in Fonksiyonel Önemi

2.5.6.1. Hidrolitik Aktivite

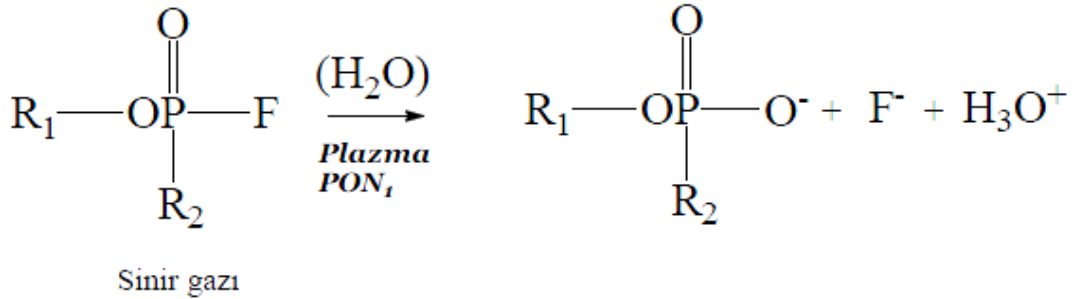
Organofosfatlara karşı koruma Paraoksonazın önemli fonksiyonlarından biridir. OP bileşikleri, tarımda pestisit olarak ürün verimini artırma ve veteriner ilaçları yapımında kullanılan fosforik asitlerin triesterleridir. OP'ların etki mekanizması sinir sistemi içerisindeki asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonu ile ilişkilidir. Paraokson, asetil kolinleri yıkan kolinesterazların potent inhibitörüdür. Ardışık nöron uyarılması ile sinaptik bileşelerde asetil kolin birikimine yol açar. Memelilerde karaciğerdeki detoksifikasyondan kaçan herhangi bir okson organofosfat etki alanına ulaşmadan önce kanda serum PON1 enzimiyle hidroliz edilebilir. Bu enzimin inhibisyonu ile OP zehirlenmeleri ve sinir sisteminde bozukluklar meydana gelir(120). Organofosfatlar, tüm bileşiklerinde organik molekülünün bir parçasında fosfat grubu veya fosfat türevlerini içerirler. OP'lerin genel formülü çoğunlukla aynıdır. Merkezde fosfat atomu bulunur ve fosfat atomunun oksijen veya sülfürle çift bağ yapmasına göre farklı adlandırılır (Şekil 6.). OP, P=O formunda iken yalnızca asetilkolinesterazları etkileyebilir. Genel olarak kullanıldığı insektisidlerde P=S formun oksijen analoglarına dönüşmesi gereklidir. R1 ve R2 grupları genelde alkil veya aril gruplarıdır. X grubu geniş bir değişkenlik göstermekle birlikte genelde alifatik, aromatik ve heterosiklik grupları tanımlamaktadır(86).



$\text{R}_1-\text{R}_2 = \text{Metil, etil, izopropil}$
 $\text{X} = \text{Değişken grup}$

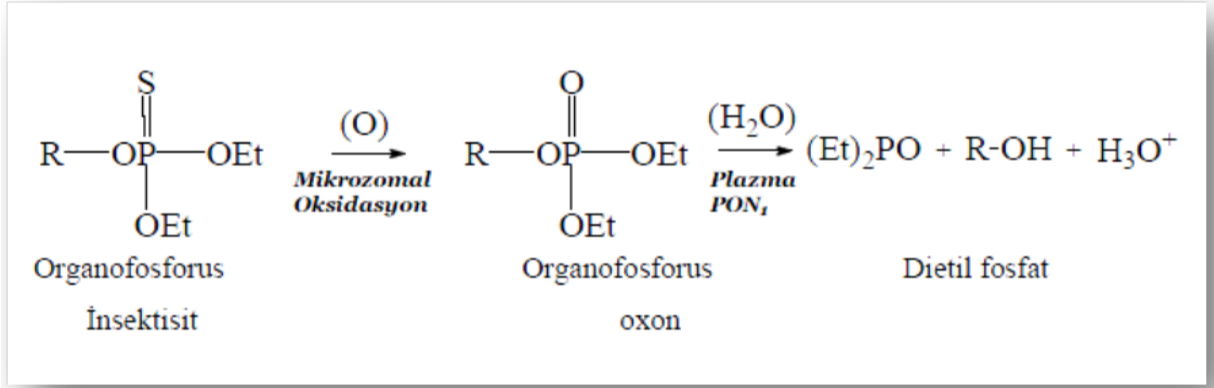
Şekil 4. OP Bileşiği Genel Formülü(86).

Organofosfatlar tarımdaki faydalarının yanı sıra insan hayatını önemli ölçüde tehdit eden toksik kimyasallardır. Paraoksonaz enzimi savunma sistemi oluşturarak OP'lerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Soman, sarin ve tabun gibi organofosfat sinir gazlarını hidroliz ederek bunları daha az zararlı bileşiklere dönüştürmektedir (Şekil 7.).



Şekil 5. Sinir Gazlarının Hidrolizi(86).

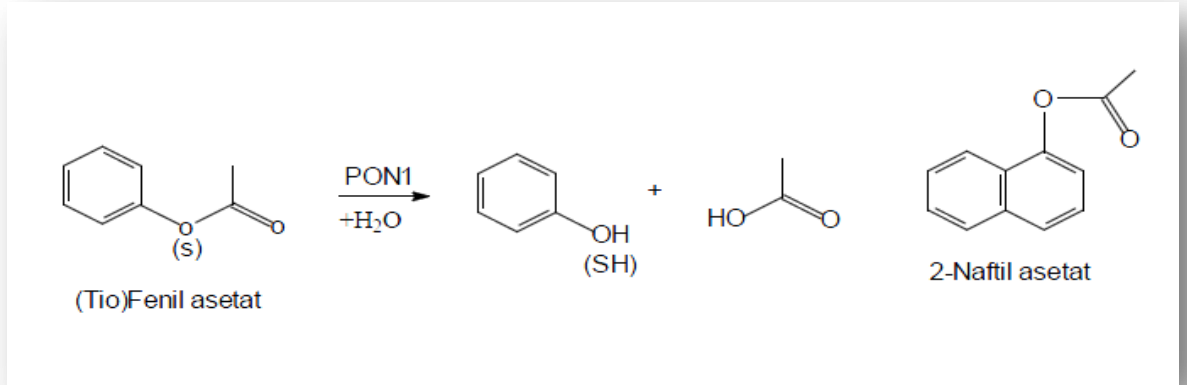
İnsan serum paraoksonaz enzimi ayrıca paration, diazinon ve klorpirifos gibi çok sayıda insektisitlerin toksik okson metabolitlerini hidrolizleyebilmektedir (Şekil 8.)(86).



Şekil 6. Organofosfat İnektisitlerin Detoksifikasyonu(86).

Bu aktivitelerinin yanında PON1 enzimi sınıflandırılmada yer aldığı A-esteraz grubunda bulunması ile fenilasetat gibi ester substratları da hidrolizleyebilmektedir (Şekil 9.).

PON1 eksikliği gösteren böcekler organofosfat için hedef organizmadır. Memelilere kıyasla kuşlarda organofosfat zehirlenmesine yatkınlık daha yüksek bulunmuştur; bu da kuşlarda serum PON1 enziminin yokluğuna bağlıdır. Benzer durum sürüngenler ve balıkların zehirlenmeye yatkınlığını da açıklar(86).



Şekil 7. Aromatik Esterlerin Hidrolizi(86).

2.5.6.2. Lipopolisakkarit İnaktivasyonu

İnsan serumunda HDL'de bulunan bir proteinin bakteriyel lipopolisakkaritleri (LPS) inaktive ederek toksik semptomları önlediği saptanmıştır. LPS inaktivasyonu immunolojik olmaktan çok enzimatik bir reaksiyondur. Bu reaksiyondan sorumlu enzimin PON1 olduğu saptanmıştır. PON1, bakteriyel LPS'yi lipit A molekülündeki 4' fosfat üzerine fosfataz etkisi ile hidroliz eder. HDL'nin bir subfraksiyonu olan Tripanolitik faktör (TLF) Trypanosoma brucei brucei'e sitotoksiktir ve apo AI, PON, haptoglobulin ile ilişkili bir proteindir. Lizozomal pH'ta aktive olan PON'ın peroksidaz aktivitesi olduğu düşünülmektedir. HDL kompleksinin endotoksin toksisitesine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Gram(-) bakteriyel enfeksiyon sırasında endotoksemi gelişimine karşı korumayı bir ölçüde sağlar. PON, makrofaj hücre yüzeyindeki CD14 spesifik bağlayıcı proteinle, bakteri yüzeyinden köken alan lipoprotein polisakkaritin etkileşimini önler. Aksi takdirde tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını başlatır. Dr. Standiford (86)'un yaptığı çalışmada; farelere, LPS enjeksiyonundan iki saat önce saflaştırılmış PON1 enjekte edilmiştir ve hayvanların %60'ı hayatta kalmıştır. Buna karşılık farelere LPS enjeksiyonundan 2 saat sonra PON1 verildiğinde farelerin %30'u yaşamıştır. PON1 enjeksiyonu hiç yapılmadan LPS verildiğinde bütün fareler ölmüştür. Bu ve diğer çalışmaların sonucu olarak PON1'in hücreleri LPS'den koruma yeteneğine sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Fakat PON1'in tip ve düzeyinin bireylerin endotoksinlerine karşı duyarlılığı ve sensitivitesinde fark yaratıp yaratmadığı tartışmalıdır.

2.5.6.3. Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite; LDL Oksidasyonunun Önlenmesi

PON1'in ikinci biyolojik fonksiyonu antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır. Serum PON1 plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü olduğu düşünülmektedir. PON1 enzimi eksik olan fareler diyet ile indüklenen ateroskleroza duyarlı hale gelir. Bu enzimin plazmada her zaman HDL ile birlikte bulunmasının HDL'nin antiaterojenik etkilerine önemli derecede katkısı vardır. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelliği nedeniyle, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON1 sorumludur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, Trombosit Aktive edici Faktör Asetil

Hidrolaz] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL-kolesterolü Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır(89,121).

Serum PON1'in ateroskleroz sürecinin başlangıç evresinde LDL fosfolipidlerini oksidasyona karşı korumada önemli olduğu ilk olarak 1991 yılında Mackness ve ark.(89) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, HDL'nin Cu ile inkübe edilen LDL'de lipid peroksit oluşumunu %90 oranında inhibe ettiğini; HDL'den saflaştırılan PON1'in tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin düzeylerini ve lipoperoksit oluşumunu önlediğini göstermişlerdir.

Paraoksonaz, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterogenez sırasında arter duvarı hücrelerince üretilen majör toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON1'in okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitlerini ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, LPS inaktivasyonu yolu ile bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlamaktadır(111).

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehid birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir(122).

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler araştırmalarla desteklenmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olay, paraoksonazın serbest sülfhidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki sonucunda meydana gelebilir. LDL'deki okside kolesteril araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284 bölgesinde bulunan serbest sülfhidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir. Oksidatif sistemdeki Cu^{+1}/Cu^{+2} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hidrojen peroksitin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan

aktivitesi için Ca gerektirmez(13). Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterolün ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimini yavaşlatmaktadır(13,122).

2.5.7. Paraoksonaz 2 (PON2)

PON2, moleküler ağırlığı yaklaşık 44 kDa olan ve hücre içinde elde edilen büyük bir proteindir(123). Hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. PON2, hemen hemen her insan dokusundan elde edilebilir, yüksek oranda ekspresyon karaciğer, böbrek, plasenta, testis ve kalpte yapılır(124). PON2 iki polimorfizme sahiptir. Populasyon çalışmalarında PON2 148. pozisyonda alanin veya glisin (A/G148) ve 311. pozisyonda sistein veya serin (C/S311) aminoasitlerinin yer değişimine bağlı olarak polimorfizm göstermektedir. A/G148 polimorfizmi total veya LDL kolesterol seviyeleri, plazmadaki glikoz seviyeleri ve başlangıç ağırlığının değişimleri ile ilişki halindedir(86). C/S311 polimorfizmi ise kalp damar hastalıkları, tip 2 diyabet, alzheimer ve menopoz sonrası kemik ağırlığının düşmesi ile ilişkilidir(125). PON2 genetik polimorfizmi ile farklı plazma lipoproteinleri arasında bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir. Örneğin PON2 polimorfizmi lipoproteinlerin sentez ve salgılanması üzerinde fonksiyonel etki gösterir. İkinci olarak PON2 polimorfizmleri PON aktivitesini etkileyebilir. Lipid metabolizma yolundaki bazı önemli enzimleri (lipoprotein lipaz, hepatik lipaz gibi) aktif ya da inaktif yapabilir. Bunun sonucunda lipoprotein kompozisyonu ve lipid seviyeleri değişikliğe uğrayabilir. PON2'nin fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonları az bilinmesine rağmen, hücresel düzeyde antioksidan etkisi olduğu bilinmektedir. PON2'nin transfer edildiği hücrelerde oksitlenmiş lipidler ya da hidrojen peroksidin neden olduğu hücre içi oksidatif stres seviyesi belirgin şekilde düşmektedir. Rosenblat ve ark. (126)'nın yaptığı çalışma saflaştırılmış rekombinant PON2'nin, LDL oksidasyonuna karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca PON2, minimal oksitlenmiş LDL (MM-LDL)'nin oksidasyonunu da geciktirebilir. Sonuç olarak; PON2, hücreleri oksidatif stresten korur ve hücresel antioksidan olarak görev yapar. Bununla birlikte PON2'nin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.5.8. Paraoksonaz 3 (PON3)

PON3, moleküler ağırlığı yaklaşık 40 kDa olan bir proteindir. PON1 ve PON2'ye karşılık PON3, son zamanlarda tanımlanmış karakterizasyonu en az bilinen proteindir. Son zamanlarda İtalya'nın güneyindeki populasyon üzerinde yapılan çalışmalara göre PON3, iki polimorfizm göstermektedir. Fakat bu polimorfizmlerin fonksiyonel önemi belirlenememiştir(86). PON1'e benzerlik gösteren PON3'te karaciğerde sentezlendikten sonra kana salınır, orada spesifik olarak HDL'ye bağlanır. PON3 arteroskleroza karşı bazal koruma fonksiyonu sağlar. PON3, PON1 ve PON2'ye benzer olarak antioksidan özelliklere sahiptir. Draganov ve ark. (127)'lerinin yaptığı bir çalışma; tavşan serumundan saflaştırılan PON3'ün in vitro ortamda LDL oksidasyonunu arttıran bakırı inhibe ettiğini göstermektedir. PON3'ün insan dokusunda saflaştırılması ve karakterizasyonu zordur. PON1'e karşın PON3, ne farelerin karaciğerindeki aterojenik diyet ne de HepG2 hücrelerindeki oksitlenmiş fosfolipidler tarafından düzenlenir. Bununla birlikte PON3 oksitlenmiş lipidlerin birikimini önlemez fakat oksitlenmiş LDL'nin neden olduğu monosit kemotaksisi engeller. PON3, PON1 gibi paraokson ve fenilasetata benzer sentetik substratları hidroliz edemez. PON3, PON1'e göre çok az arilesteraz aktivitesine sahiptir, paraoksonaz aktivitesi göstermez. Fakat laktonları çok hızlı hidroliz eder.

2.5.9. Arilesteraz Aktivitesi

İnsan serumunda PON1 geninin ürünü olan paraoksonazın aynı zamanda arilesteraz aktivitesine de sahip olduğu gösterilmiştir(129). PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE aktivitesi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir(130). Paraoksonaz enzimi geniş bir substrat özgüllüğü gösterirken, fizyolojik substratı tam olarak belirlenmemiştir. Ancak arilesterazın, organofosfataz ve laktonaz aktivitelerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın, PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Yani paraoksonaz enzimi aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir(118). Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir. ARE, PON1 aktivitesindeki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir(128).

2.5.10. Paraoksonaz Aktivitesine Beslenme ve Çevresel Faktörlerin Etkisi

PON1 aktivitesi çevresel ve nütrisyonel faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin yüksek serum kolesterol düzeyi ve insülin rezistansı PON1 aktivitesini azaltmaktadır(131). Ayrıca aterojenik diyetinde PON1 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir(132).

Organofosfatlara veya diğer toksinlere kronik olarak mesleki veya çevresel düşük dozlardaki maruziyetin PON1 aktivitesini etkileyip etkilemediği henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak organofosfatlara akut maruziyet durumlarında da PON1 aktivitesi azalmaktadır(133).

Yapılan bir çalışmada fazla miktarda diyetle alınan sebzeler içerdikleri C ve E vitamin miktarına bağlı olarak PON1 aktivitesini azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte, yüksek dozlarda vitamin E verilen bireylerde bile PON1 aktivitesinde değişiklik gözlenmemiştir. Muhtemelen PON1 aktivitesi E vitaminine ihtiyaç göstermemektedir(134).

Apo E eksikliği gösteren farelerde kırmızı şarap ve polifenollerin (kuersetin, katesin) PON1 aktivitesini artırdığı, sigaranın ise doz ve zamana bağımlı olarak PON1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kullanılmış yağdan zengin diyetin tokluk serum PON1/ARE aktivitesini azalttığı, kullanılmamış yağ içeren diyetin ise ters etki yaptığı bildirilmiştir. Lipit düşürücü ilaçlarında PON1 aktivitesini düşürdüğü tespit edilmiştir(88).

2.5.11. Çeşitli Hastalıklarla Paraoksonaz Enzim İlişkisi

Paraoksonaz enzimi, LDL yi oksidasyondan koruyup ateroskleroz olan antioksidan etki göstermesinden dolayı patogenezinde oksidatif stres olan birçok hastalık arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. HDL yapısında fosfolipidlere bağlı bir şekilde olan PON1 enziminin LDL yi oksidasyondan koruduğu ve ateroskleroza önlediği kesin olarak ortaya konmuştur. Patogenezinde ateroskleroz olan koroner arter hastalığında ve iskemik stroke geçiren hastalarda PON1 enzim aktivitesinin düştüğü görülmüştür(135).

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, PON1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolü hala tartışmalı olmasına rağmen QQ-düşük aktivite genotipine sahip olanların ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu daha çok kabul görmeye başlanmıştır(88).

Üremik ve böbrek transplantasyonu yapılan hasta gruplarında artan lipoprotein oksidasyonuna bağlı olarak ateroskleroz riski artmaktadır. Bu hastalardaki PON1 enzim aktivitesi sağlıklı kişilere göre daha düşük bulunmuştur(137).

Serum PON1 enzimi bulunan HDL kolesterolün yokluğuna bağlı olarak Fish-eye ve Tangier gibi lipid metabolizma bozukluğuna bağlı gelişen bu hastalıkları olan kişilerde serum PON1 aktivitesi çok dűřuk yada dolaşımda hiç olmayacak şekilde tespit edilmiştir(88,139).

İnsüline bağlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda serum PON1 aktivitesi sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı zaman belirgin bir şekilde dűřuk olduğu gürülműřtür. PON1 aktivitesi azalmış kişilerde diabetik vasküler komplikasyonların oluşumuna ortam hazırlar(136).

İnsülin bağımlı diabetes mellituslu ve familyal hiperkolestrolemili hastalarda serum PON1 aktivitesi, genetik değişikliğe bağlı olmadan sağlıklı kontrol grubuna göre dűřuk bulunmuştur(131).

Antikardiolipin antikorları pozitif olan bir grup hastada PON1 enzim aktivitesinin azaldıđı, LDL ye karřı otoantikorların artmıř olduđu ve arteriyel tromboz geliřmiř olan hastalarda enzimin RR genotipin prevalansının artmaya eđilim gsterdiđi bulunmuřtur. Bu bulgularında PON1 deđiřikliđinin, antifosfolipid sendromunda rolű olduđu gürülműřtür(138).

2.6. Lipitler

Lipitler, suda özünemediklerinden dolayı plazmada protein molekűlleri ile beraber lipoprotein adı verilen suda çözünür makromolekűller řeklinde tařınırlar(141).

Suda çözünmezler ancak eter, kloroform, benzen gibi organik özücűlerde çözünen biyomolekűllerdir(142).

Organizmada birçok yapı ve fonksiyonları vardır bunlar; hücre membranlarının yapısını oluşurmada, metabolizma için gerekli olan yakıtın depo edilme ve taşınma şeklini oluştururlar, bakteri hücre çeperleri, bazı bitki yapraklarını ve canlıların cilt altı i organlara destek olması amacıyla cildin koruyuculuk maddesini oluştururlar(143).

Plazmada bulunan lipitler; serbest kolesterol, kolesterol esterleri, trigliseritler, fosfolipitler ve serbest yağ asitlerinden oluşur. Bu lipitler plazmada lipoprotein karmaları sayesinde lipitlerin çözünürlüğünü artırarak taşınmasını sağlar(144-148).

2.6.1. Lipoproteinler

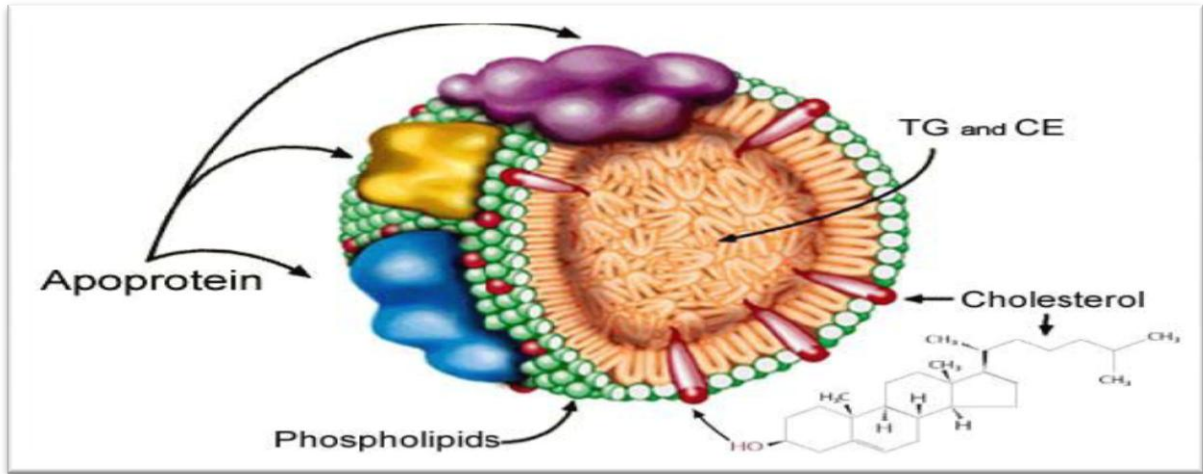
Lipoproteinler, Trigliserit ve kolesterol esterleri içeren bir çekirdekten oluřup dıřta fosfolipit tabakası ile bu tabakanın arasına yerleřmiř olan proteinler ve kolesterolden oluřan küresel makromolekűllerdir(149).

Çekirdekdeki lipitler ile dış tabakada bulunan protein ve fosfolipidler birbirlerine Van Der Waals kuvvetleri ile etkileşimde bulunurlar. Bu etkileşimler, lipitlerin lipoproteinler ile hücre zarı arasında gerçekleştirilen değiş tokuş için rahat bir ortam meydana gelir(149,150).

Lipoproteinler, ultrasantrifüj tekniği ile yoğunluklarına göre Şilomikronlar (ŞM), VLDL, IDL, LDL, HDL diye gruplara ayrılır(149).

Trigliseritler; Şilomikron ve VLDL'de, Kolesterol; LDL'de, Fosfolipitler ise HDL'de taşınırlar(8). HDL dansitesine göre HDL2 ve HDL3 olarak iki önemli alt gruba ayrılır(151-153).

Lipoproteinler ilk olarak 1920'lerde Machebouf tarafından tanımlanmış olup bu araştırmacı, lipoproteinleri ayırmak için amonyum sülfat kullanmıştır. Daha sonra, 1940 yıllarında Onclay ve arkadaşları, lipoproteinleri fraksiyonlandırmada Cohn yöntemini, Goffman ve arkadaşları ise, aynı amaç doğrultusunda ultrasantrifüjü kullanmıştır. Bu yöntem, daha sonra geliştirilerek daha klasik bir yöntem haline gelmiştir. Hatch ve arkadaşları ise lipoproteinleri ayırmada elektroforez tekniğini kullanmışlardır(154).



Şekil 8. Lipoproteinlerin yapısı(154).

Apolipoproteinler, genelde başta karaciğer olmak üzere bağırsak gibi başka dokularda da sentez edilirler(155).

Plazmada bulunan lipoproteinlerin yapısında farklı apoproteinler vardır. Bunlar boyutlarına, özgül antikor ile reaksiyonlarına ve lipoprotein sınıflarındaki özelliklerine göre ayrılırlar(156). Bir lipoprotein birden fazla apolipoprotein içerirler(155).

İnsan Plazmasındaki lipoproteinler; Apoprotein A-I, Apoprotein A-II, Apoprotein A-IV, Apoprotein B-48, Apoprotein B-100, Apoprotein C-I, Apoprotein C-II, Apoprotein C-III, Apoprotein D, Apoprotein E gibi birçok apoprotein içerirler(157).

Apoproteinlerin görevleri; lipitlerin suda çözünürlüğünü etkileyerek plazmada yağların taşınımını sağlamak, hücre membranlarında bulunan reseptör ligandlarına bağlanarak lipoprotein içeriklerinin parçalanma hızlarını belirlemek, trigliserit ve kolesterol esterlerinin, lipoprotein lipaz, hepatik lipaz ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) gibi enzimler ile olan tepkimelerini belirlemek, fosfolipitlerle reaksiyona girip, trigliserit ve ester kolesterolün çözünmesine yardımcı olmak gibi birçok görev alırlar(158).

Tablo 7. İnsan plazması lipoproteinlerinin apolipoproteinleri(157).

Apolipoprotein	Molekül Ağırlığı	Lipoprotein Sınıfı	İşlevi
Apoprotein A-I	28,331	HDL LCAT'ı aktifleştirir;	ABC taşıyıcısı ile ilişki kurar
Apoprotein A-II	17,380	HDL	Bilinmiyor
Apoprotein A-IV	44,000	HDL, Şilomikronlar	Bilinmiyor
Apoprotein B-48	240,000	Şilomikronlar	Bilinmiyor
Apoprotein B-100	513,000	VLDL, HDL	LDL reseptörüne bağlanır.
Apoprotein C-I	7,000	VLDL, HDL	Bilinmiyor.
Apoprotein C-II	8,837	VLDL, HDL, Şilomikronlar	Lipoprotein lipazı aktifleştirir.
Apoprotein C-III	8,751	VLDL, HDL, Şilomikronlar	Lipoprotein lipazı inhibe eder.
Apoprotein D	32,500	HDL	Bilinmiyor
Apoprotein E	34,145	VLDL, HDL, Şilomikronlar	VLDL nin ve şilomikron kalıntılarının klirensini tetikler.

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

VLDL:Çok düşük dansiteli lipoprotein.

LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz.

2.6.1.1. Şilomikronlar

Lipoproteinler arasında çapı en büyük olan yoğunluğu ise en az olmasıyla birlikte Trigliserit (TG) içeriği en yüksek olan lipoproteindir(155).

Büyüklüğü 100-1000 nm arasında değişip dansitesi<0,950 g/ml olarak elektroforetik mobiliteye göre incelenmiş olup orjinde yer aldığı görülerek plazmada bulunan en büyük lipoprotein partikülüdür. Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinde, besinsel triaçilgliseroller ile birlikte kolesterol, fosfolipit, Apo B-48 ve Apo A dahil edilip üretilir(171).

Şilomikronlardaki triaçilgliserollerin içerdiği yağ asidi diyetdeki yağların yağ asidini gösterir. Temel görevleri diyetle alınmış olan yağların çevre dokulara taşınımını sağlamaktır. Bu nedenle barsak mukoza hücrelerinde üretilen şilomikron partikülü barsak lenfatiklerine salgılanıp buradan duktus torasikus yoluyla sistemik dolaşıma giren şilomikronlar dolaşımdaki HDL'den apolipoprotein E ve Apolipoprotein C leri alarak hızla değişime uğrar(172,173).

Aldıkları Apolipoprotein E ve Apo B-48 ile beraber karaciğerdeki reseptörler tarafından tanınır. Alınmış olan Apo C lerden biri olan Apo CII LpL aktivatörü görevi görür. LpL çoğu dokunun kapiller damarlarında bulunan bir enzimdir(173).

Bu enzim kas ve yağ dokusunda üretilip salgılanır. Şilomikronlar içindeki trigliseritler LpL enzimi tarafından serbest yağ asitlerine ve gliserole parçalanarak adipoz doku ve iskelet kası başta olmak üzere akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek tarafından kullanılmaktadır. Şilomikronlardaki trigliseridler, LpL tarafından hidroliz edilirken oluşan serbest yağ asitleri direk kaslar ve yağ dokusu tarafından kullanılır ya da bu dokudaki hücreler tarafından kullanılıncaya kadar serum albüminine bağlı bir şekilde kanda taşınabilirler(172).

LpL tarafından yıkılıp boyutları iyice küçülmüş ama yoğunluğu artan şilomikron kalıntıları, karaciğer hücrelerinin membranlarında Apo B-48 ve apo E yi tanıyan lipoprotein reseptörlerini içerdiğinden bu kalıntılar bu reseptörlere bağlanıp endositoz yoluyla hücre içine alınarak dolaşımdan temizlenir. Geriye kalmış apo C de dolaşımdaki HDL ye geri döner(172-174).

2.6.1.2. VLDL

Lipoproteinler arasında yağ içeriği en fazla olup düşük yoğunluğa sahip lipoproteinleri oluştururlar(175). VLDL başta karaciğer olmak üzere bağırsaklarda da üretilir. VLDL

besinlerle alınamadığından vücutta sentez edilir. VLDL nin büyük çoğunluğu trigliserit olmak üzere bunun yanında protein, kolesterol, fosfolipit de içerirler(176).

Molekülün büyüklüğüne bakıldığında 25-100 nm arasında değişip, yoğunluğu <1.006 g/ml ve elektroforezde pre- β mobilitesi gösterir(150).

Temel görevi, karaciğerden trigliseritleri periferik dokulara taşımaktır. Olgunlaşmamış halde karaciğerden plazmaya salıverilen VLDL ler Apo B-100 ve Apo A-1 içerirler. VLDL partikülü dolaşımında hızla HDL den kolesterol esterlerini, Apo E ve Apo C leri alıp olgunlaşarak yapısal bir değişikliğe uğrarlar(163,173).

VLDL içerdikleri trigliseritler, endotel yüzeyde bulunan LpL tarafından hidroliz edildiğinde dolaşan olgun VLDL deki yağ asitleri serbestleştirilip ekstrahepatik dokulara verilir. Böylece boyutlarının iyice küçülmesine ve daha yoğun olmasına neden olarak VLDL artıklarına dönüşür(172,173).

Triaçilgliserollerini kaybeden VLDL nin yüzey bileşenlerinden olan fosfolipid kolesterol Apo E ve Apo C ler de HDL ye transfer edilir.Son olarak kolesterol ester transfer proteini tarafından kolesterol esterleri HDL den VLDL ye transfer edilirken trigliseritleri veya fosfolipidlerde VLDL den LDL ye transfer edilir. Böylece bütün bu değişikliklerden sonra plazmada VLDL den kolesterolden zengin LDL elde edilmiş olur(163,172,173).

VLDL kalıntıları ya karaciğer tarafından alınır yada LDL haline dönüştürülüp karaciğer, adipoz ve kas gibi dokularda metabolize edilmiş olur(171).

VLDL nin normal kolesterol değerleri 5 ile 40 mg/dl arasındadır. Bu değerın üzerine çıktığında durum tehlikeli bir hal almış olur. VLDL nin kalp sağlığı açısından düşük olması gerekir.VLDL nin yükselmesinde etkili olan durumlar; obezite, stres, genetik faktörler ve yediğimiz besinlerdir(175,177).

Aşırı karbonhidrat ile yağ alımı, diabetess mellitus ve karaciğerde yağ asit sentezi artan durumlarda VLDL sentezinde de artma olur(163).

2.6.1.3. IDL

VLDL metabolizmasında bir ara ürün olarak tanımlanır(178). VLDL, LDL'ye dönüşürken IDL oluşur biz buna VLDL kalıntısı da diyebiliriz. Partikül büyüklüğü yaklaşık 25-30 nm arasında bir değer olup yoğunluğu 1.006-1.019 g/ml arasındadır(158). IDL içerdikleri Apo B-100 ve Apo E proteinleri sayesinde karaciğerde Apo E reseptörleri

tarafından tanınarak, IDL nin yaklaşık yarısı burada katabolize edilip dolaşımdan temizlenir. Geri kalan IDL partikülü, kolesterolce zengin LDL'ye dönüştürülür(141,158).

2.6.1.4. LDL

LDL, plazmada en fazla kolesterol taşıyan en önemli lipoproteindir(179). Karaciğerden kolesterolü diğer dokulara taşımakla görevlidir. Partikül büyüklüğü ölçüldüğünde 20-25 nm, yoğunluğu ise 1.190-1.630 g/ml dir(180). LDL nin merkezinde tamamen kolesterol esteri içerip yüzey tabakasında ise yalnız Apo B-100 bulunur(149). VLDL nin yapısındaki triaçilgliseroller, kapiller endotel yüzeydeki LpL ile yıkılarak IDL oluştuğu zaman IDL de karaciğerde bir miktar trigliserit ve protein daha kaybedip LDL oluşturur(160).

Plazmadaki LDL nin çoğu karaciğer, geri kalan kısmı ise çeşitli dokular tarafından alınmaktadır. Bütün hücreler kolesterol üretebilir ancak LDL kolesterolü birçok hücre kolesterol kaynağı olarak kullanır(179).

Karaciğer ve diğer dokular kolesterolü alırken LDL hem hücre yüzeyine serbest kolesterol bırakarak hemde içerdiği Apo B-100 ü tanıyan hücre yüzey membranında bulunan reseptörlere bağlanıp yaparlar. Hücre içerisine alınan LDL lizozomlardaki asit lipazın etkisiyle Apo B-100 aminoasitlerine, kolesterol esterlerinin serbest kolesterol haline hidrolizasyonunu sağlar. Böylece hücre içinde serbest kolesterolün birikmesinden kaynaklı hem LDL reseptör sentezinde hemde kolesterol sentezini yavaşlatır(146,149).

Kolesterol sentez hızının yavaşlatılması hidroksi metil glutaril KoA (HMG CoA) redüktaz aktivitesindeki azalma sayesinde olur(149).

Serbest kolesterol kullanımı, yapı ve sentez olayları için kullanmak hemen gerekli olmadığında, açıl CoA kolesterol transferaz enzimini aktive edip kolesterol esterlerine çevrilir ve depo edilir(149,171).

Plazmadaki LDL kolesterol seviyesi yükseldiğinde retikülo endotelial sistem (RES)'e ait olan makrofajlar tarafından dolaşıma alınabilirler. Makrofajlardaki kolesterol esteri yükselmesiyle köpük hücresi denilen hücrelerin oluşmasına neden olarak bu hücreler aterosklerotik plakların gelişiminde önemli rol oynar(154).

LDL deki kolesterol genelde yağların deposu olan atardamar bölgesindeki hücreler olduğundan buralarda tıkanmaya neden olurlar. Atardamarın tıkanmasıyla, organlarda arterlerin tıkanması, miyokard enfarktüsü, beyne giden damarların tıkanması gibi sorunlara yol açabilir(181).

2.6.1.5. HDL

HDL partikülleri, karaciğer ve bağırsakta sentezlenir. Yoğunlukları en fazla ve çapları en küçük olan lipoprotein partikülünü oluşturur(4). HDL nin başlıca apoprotein Apo A I olup bunun yanında Apo AII, Apo IV, Apo V, Apo CI, Apo CII, Apo CIII, Apo D, Apo E, Apo J ve Apo L gibi apoproteinlerde bulunur(182). Plazmadaki apoprotein E nin en büyük kısmı HDL de bulunur(158).

HDL'ler proteince zengin olup bunun yanında çok az kolesterol ve ester kolesterolleride içerirler(160).

Karaciğer ve bağırsakta sentezlenen HDL'ler olgunlaşmamış şekilde dolaşıma verilir. Plazmada hücre membranlarındaki serbest kolesterolü alıp olgunlaşmaya başlar. HDL'ye alınan serbest kolesterol, karaciğerde sentezlenip Apo AI tarafından aktif hale gelen bir plazma enzimi olan lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) sayesinde esterleştirilir(149,160,172).

Oluşan kolesterol esteri öyle hidrofobik bir yapı halini almıştır ki HDL içinde tutularak membrana transfer edilemez. Kolesterol esterini HDL'den uzaklaştırılmasını sağlayan tek yol, kolesterol ester transfer proteini tarafından VLDL'ye transfer edilir(160,173,183).

Daha sonra VLDL içindeki kolesterol esteri, karaciğer hücreleri tarafından VLDL partikülü alınmaya kadar saklar. Kolesterol esterleri VLDL'ye transfer edildiği zaman buna karşılık HDL'de trigliseritleri alır. HDL'de transfer edilemeyen kolesterol esterleri karaciğere endositoz yolla alınarak yıkılır. Böylece kolesterol ya lipoprotein yapımı, safra asitlerine dönüşümü yada vücuttan uzaklaştırmak için safraya salınır(145,163,167).

HDL yüzeyinde antioksidan özellik taşıyan paraoksonaz enzimi vardır. Bu enzim HDL'yi oksidasyona karşı koruyup HDL'nin kolesterolü geri transport aktivitesine devamlılık sağlar. Bunun yanında hidroperoksit ve hidrojen peroksitleri hidroliz edip LDL'yi oksidasyona karşı dirençli tutar. HDL antioksidan etkisi ile endotel hücrelerde sentez edilen ve vazodilatör bir madde olan nitrik oksitin (NO) oksidasyonunu önleyerek vasküler homeostazisin devamını sağlar(167).

Birçok çalışmada, HDL seviyesindeki düşme diğer aterosklerotik etkilerin varlığını gösterip, kardiyovasküler hastalıklar arasında ters bir ilişki olduğu öne sürülmüştür(184).

2.6.2. Kolesterol

Kolesterol, perhidroksipentafenanerin çekirdeğinin 3. C atomuna hidroksil grubunun bağlanması ile meydana gelen steroid bir alkoldür. Total kolesterolün çoğu ester halinde, geri kalanı ise serbest halde bulunur. Serbest kolesterol, hücre zarının yapışmasını oluşturup bunun yanında D vitamini, safra asitleri ve progesteron, aldosteron, kortizol gibi steroid hormonların da ön maddesini oluşturur(160).

Kolesterol, ya diyetle, et, yumurta sarısı, deniz ürünleri, süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı besinlerle alınır yada endojen şekilde tüm dokuların kolesterol sentezleme yeteneği olmasına rağmen sentezin çoğu karaciğer, bağırsaklar ve periferik hücrelerde sentezlenir. Meyve, sebze ve tahıl gibi bitkisel besinler kolesterol içermezler(166-168).

Karaciğer tarafından alınan kolesterolün bir kısmı VLDL ve membran sentezinde kullanılırken bir kısmı da safrada safra asitleri ve kolesterol şeklinde bağırsaklara atılır(167).

Plazma kolesterol seviyesi, başlıca LDL ve LDL reseptörleri tarafından kontrol altına alınır. LDL reseptörleri, adrenaller, karaciğer, gonadlar dahil bütün hücrelerin zarlarının stoplazmik kısmında klatriin proteini ile kaplı ceplerde bulunur(144-147).

Bu reseptörlere bağlanan LDL'ler, reseptörlerle beraber endositoz yoluyla cep içine alınmakta, reseptörler ise yıkılmayıp hücre yüzeyine geri dönerler. Kolesterol hücre içinde açıl transferaz (ACAT) enzimiyle esterleşir. Bu enzimin aktivitesi hücre içinde kolesterol artınca artar. Kolesterol esterleri lizozomlara girip parçalanarak kolesterol serbest kalıp hücre olaylarında kullanılır(167).

Bunun yanında hücre içinde artan kolesterol, HMG CoA redüktazı inhibe edip kolesterolün hücre içinde de sentezini engeller. Serbest kalan fazla kolesterolün esterleşmesini uyarıp yeni LDL reseptörün yapımını inhibe eder(146,163).

Esterleşen kolesterol, karaciğerde safra asiti ve hormon gibi steroidlerin yapımı için kullanılır yada damlacıklar halinde depolanır(167).

Böylece kolesterol ihtiyacı duyan hücreler hiç kolesterol sentezlemeye gerek kalmadan daha önceden sentezlenmiş LDL kolesterolleri hücrenin içine alırlar. Bunun yanında karaciğer de bu yolla LDL kolesterol alarak kolesterolün vücuttan atılımını sağlamış olur(168).

İnsanlarda serum kolesterolü ve ateroskleroz arasındaki ilişki ilk kez 1938 yılında ortaya çıkmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda yüksek olan kolesterol düzeyi ile koroner kalp hastalığı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür(169).

Safra tuzları, membranların ve steroid hormonların sentezi için alınan kolesterol gereğinden fazlaysa damarlarda birikip aterosklerotik plak oluşturup damarların tıkanmasına sebep olur(170).

2.6.3. Trigliseritler

Trigliseritler, genellikle besin maddesi şeklinde kullanılan hayvansal ve bitkisel yağların temel bileşenini oluştururlar(159). Trigliseritler, vücutta en çok bulunan karmaşık lipitler olup başta adipoz doku olmak üzere çeşitli dokular tarafından alınır(160).

Trigliseritler adipoz dokuda büyük yağ damlacıkları olarak depolanırlar ve gerektiği zaman yağ asitlerine hidroliz edilip enerji kaynağı olarak kullanılırlar(161).

Gliserinin yağ asitleri ile esterleşmesine açilgliserol veya gliserit denir. Bunlara nötral yağlar da denir. Açilgliserollerin en temel bileşenini yağ asitleri oluşturur. Gliseritler sınıflandırılırken içerdikleri yağ asiti sayısına göre belirlenir. Gliserolün bir alkol grubu bir yağ asiti ile esterleşmesine monogliserit, iki alkol grubu ve iki yağ asitinin esterleşmesiyle digliserit, üç alkol grubu ve üç yağ asitinin esterleşmesiyle trigliseritler oluşur. Bunlar arasında en önemlisi trigliseritlerdir(162).

Trigliserit sentezi, karaciğerde ve yağ dokusunda oluşan trigliseritler karaciğerde sentez edilen VLDL ye dönüştürülüp salgılanarak başta adipoz doku olmak üzere çeşitli dokular tarafından alınır(161).

Trigliseritler, kapiller endotelin yüzeyinde bulunan LpL tarafından uzaklaştırıldıktan sonra IDL halini alır. Plazmadaki LCAT enziminin etkisi ile HDL, kolesterol esterlerini alır. Karaciğer tarafından IDL'nin bir kısmı alınır geri kalanı IDL'den bir miktar trigliserit ve protein kaybederek LDL'ye dönüşür. Diyetle alınan trigliseritler, ince bağırsakta emilmeden önce miçel oluşturmaları gerekir. Bu nedenle ince bağırsakta suda çözünen lipaz enziminin etkisiyle trigliseritler, digliseritlere, monogliseritlere, yağ asiti ve gliserole çevrilir. Oluşan bu ürünler difüzyon ile bağırsak yüzeyinde bulunan epitelyum hücrelerine girer. Hidrolizasyondan sonra açilgliseroller tekrar triaçilgliserollere dönüşür. Diyetle alınan kolesterol de proteinlerle bağlanıp şilomikronları oluşturarak şilomikronların intestinal lenf kanalcıklarına sonrada duktus torasikus yoluyla sistemik dolaşıma girerler. Dolaşımdaki şilomikronlar kapiller endotel yüzeyde bulunan LpL etkisiyle temizlenir. Bu enzim şilomikronda bulunan triaçilgliserollerin serbest yağ asitlerine ve gliserole yıkılmasını sağlar. Triaçilgliserolleri boşaltılan şilomikronlardan geriye kalan şilomikron kalıntıları, LDL reseptörlerine bağlanıp

karaciğer hücrelerine taşınır. Burada reseptör aracılığıyla hücre içine alınıp lizozomlarda yıkılır. Bu sebeple açlık durumunda trigliseritlerin en önemli temsilcisi VLDL, tokluk durumunda ise şilomikrondur(144-148,163-165).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kan Örnekleri

Çalışmamızda ABO ve Rh kan grupları sistemi baz alınarak toplam 8 farklı kan grubu oluşturuldu. Her bir kan grubu 20 kişiden oluşturuldu. Toplam 160 tane bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı donörlerden kan alındı. Alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj cihazında santrifüj edilip serumları ayrıldı. Daha sonra ayrılan serumlar godelere alınıp çalışılmak üzere Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında -80 derece derin dondurucuda depolandı.

Yeterli sayıda numune elde edildiğinde serumlar çözülerek Abott C[®] 16000 biyokimya otoanalizöründe Abott ticari kitleri kullanılarak Kolesterol, Trigliserit, HDL-Kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ölçüldü.

Paraoksonaz ve Arilesteraz enzim aktiviteleri Erel yöntemi kullanılarak Abott C[®] 4000 biyokimya otoanalizöründe çalışıldı.

Elde edilen sonuçlar SPSS istatistik programında değerlendirildi.

3.2. Kullanılan Araç Gereç ve Kimyasallar

- Abott C[®] 16000 biyokimya oto analizörü
- Abott C[®] 4000 biyokimya oto analizörü
- Nüve NF 800R[®] santrifüj cihazı
- -80 °C Derin dondurucu
- Benmari (sıcak su banyosu)
- Gilson Yarı otomatik Pipetler (0-1 ml'lik)
- Kan grubu kartı
- Kan gruplama cihazı
- Kan grubu antijenleri

3.3. Lipit Düzeylerinin Ölçümü

Serum lipit düzeyleri biyokimya kitleri kullanılarak Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c 16000, USA[®]) ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

3.4. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Örneklerin paraoksonaz düzeyi, Rel[®] Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. HDL-kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapıli antioksidan bir enzim olan paraoksonaz; paraokson (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate), substratını hidroliz ederek renkli p-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbanısı 412 nm de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir(97).

3.5. Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Örneklerin arilesteraz düzeyi, Rel[®] Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi örneğın içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır(140). Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

3.6. Yapılan İstatistiksel Analizler

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 11.5 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki dağılımın normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's *t* testi ile karşılaştırılmış, gruplar arasındaki karşılaştırma One-Way ANOVA ile yapılmıştır. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunda ABO ve Rh kan grupları sistemi baz alınarak farklı kan grubuna sahip sağlıklı kişilerden oluşan toplam 8 grup oluşturuldu. Her bir kan grubu 20 kişiden oluşturuldu. 20'şer kişiden oluşturulan farklı kan gruplarının Arilesteraz/Paraoksonaz, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL, ve VLDL ile olan ilişkileri incelendi (Tablo 8.).

Tablo 8. Kan gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	AB Rh (-) (n=20)	0 Rh (-) (n=20)	A Rh(-) (n=20)	B Rh(-) (n=20)	AB Rh(+) (n=20)	0 Rh(+) (n=20)	A Rh (+) (n=20)	B Rh(+) (n=20)	<i>p</i> Değeri
PON1(U/L)	223,11±70,4	235,40±70,6	224,35±59,3	198,13±50,9	234,24±58,0	252,71±61,7	209,88±55,6	215,45±44,4	0,135
ARE (U/L)	146,58±25,6	172,02±42,6	171,15±33,6	152,34±30,3	161,01±40,8	177,24±18,6	172,15±35,7	169,9±30,6	0,041
T.Kolesterol	203,45±34,02	206,20±43,76	204,80±46,2	200,35±56,10	199,45 ±39,66	202,90 ±56,40	211,70 ±54,61	201,15±37,53	0,995
Trigliserit	247,25±78,90 ^{a**}	230,05±65,19 ^{b***}	219,35±67,10 ^{c**}	159,15±42,63	189,90±60,12	137,55±36,73	164,15±50,29	189,90±59,78	0,001
VLDL	49,45±15,79 ^{a**}	46,01±13,03 ^{b***}	43,87±13,42 ^{c**}	31,83±8,52	37,98±12,02	27,51±7,34	32,83±10,05	37,98±11,95	0,001
HDL	43,40±8,93	41,95±6,97	47,20±13,10	44,35±9,27	38,30±9,95	46,95±11,98	48,10±6,90	43,35±7,09	0,030
LDL	110,60±32,21	118,24±35,57	113,73±38,40	124,17±52,18	123,17±32,32	128,44±56,14	130,77±51,44	119,82±32,97	0,810

*: $p < 0,050$ **: $p < 0,010$ ***: $p < 0,001$

- AB Rh (-) kan grubu ile AB Rh (+) kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- 0 Rh (-) kan grubu ile 0 Rh (+) kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- A Rh (-) kan grubu ile A Rh (+) kan grubu arasında anlamlı fark vardır.

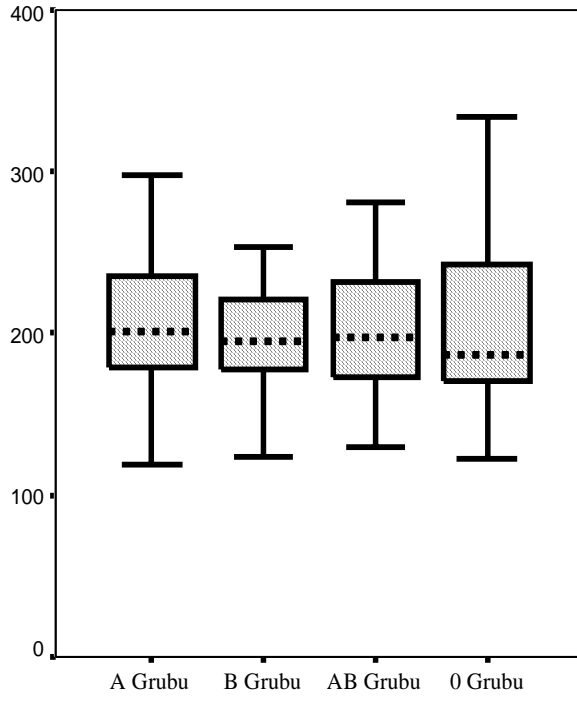
Farklı kan gruplarının Rh faktörleri dikkate alınmadan sadece ABO gruplandırması göz önüne alınarak Arilesteraz/Paraoksonaz, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL ve VLDL ile olan ilişkileri incelendi (Tablo 9.), (Grafik 1.2.....).

Tablo 9. A, B, O, AB kan gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması

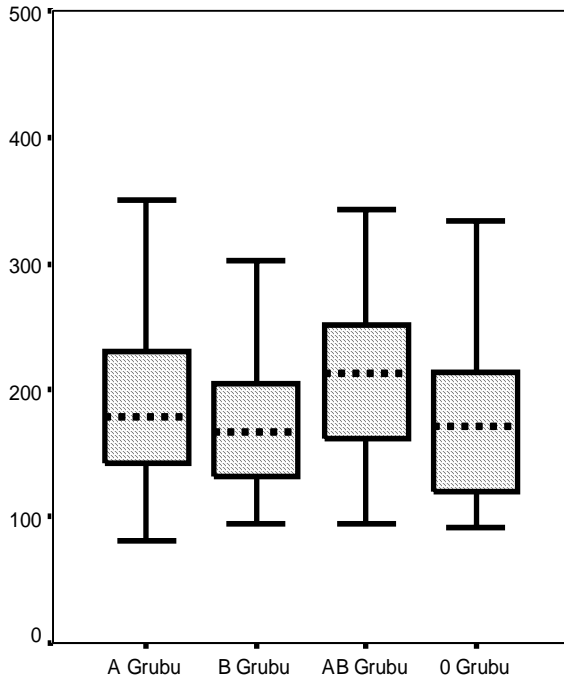
Parametreler	AB Grubu (n=40)	O Grubu (n=40)	A Grubu (n=40)	B Grubu (n=40)	<i>p Değeri</i>
PON1(U/L)	228,67±63,9	244,06±66,1 ^{a*}	217,11±57,2	206,79±48,01 ^{b**}	0,036
ARE (U/L)	153,79±34,4 ^{c*}	174,63±32,5 ^{d**}	171,65±34,2	161,17±31,3	0,021
T.Kolesterol	201,45±36,5	204,55±49,8	208,25±50,0	200,75±47,1	0,883
Trigliserit	218,58±75,1 ^{e**}	183,80±70,1 ^{d*}	191,75±64,8	174,53±53,6	0,023
VLDL	43,71±15,0 ^{e**}	36,76±14,0 ^{d*}	38,35±12,9	34,90±10,7	0,023
HDL	40,85±9,6 ^{c**}	44,45±10,0	47,65±10,3	43,85±8,1	0,020
LDL	116,88±32,4	123,34±46,6	122,25±45,6	121,99±43,1	0,907

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$ ***: $p < 0,001$

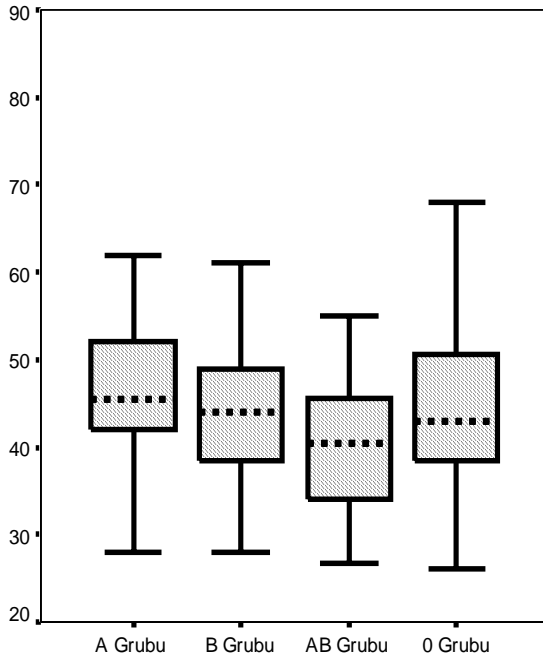
- a. O kan grubu ile A kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- b. O Kan grubu ile B kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- c. AB Kan grubu ile A kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- d. O kan grubu ile AB Kan grubu arasında anlamlı fark vardır.
- e. AB Kan grubu ile B kan grubu arasında anlamlı fark vardır.



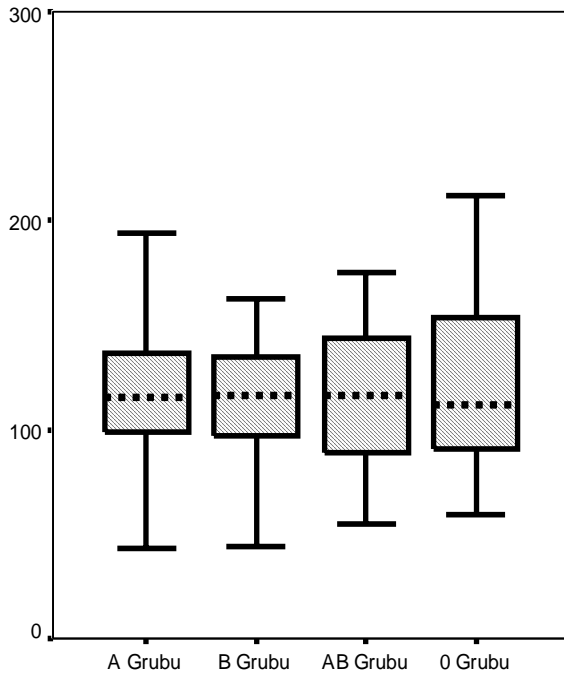
Grafik 1. Kan gruplarının içerdiği Total Kolesterol Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



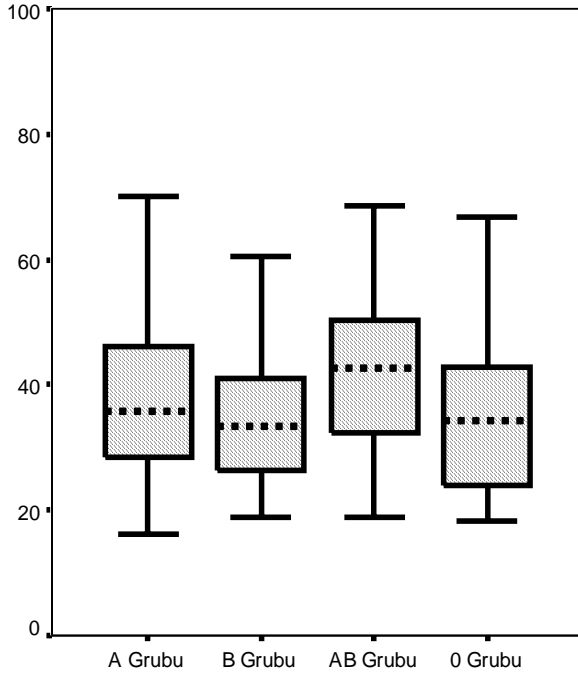
Grafik 2. Kan gruplarının içerdiği Trigliserid Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



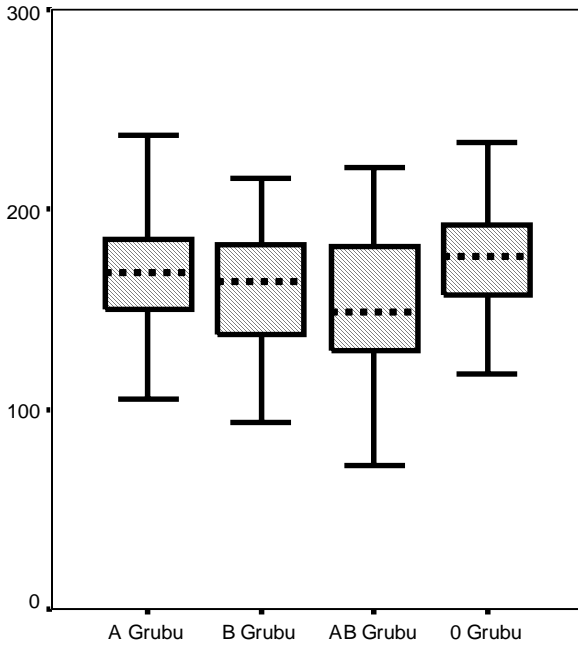
Grafik 3. Kan gruplarının içerdiği HDL Kolesterol Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



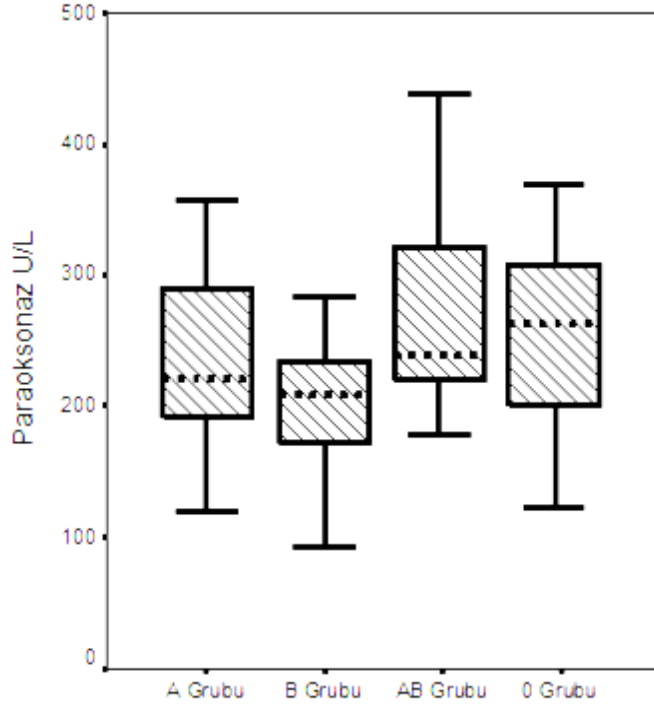
Grafik 4. Kan gruplarının içerdiği LDL Kolesterol Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



Grafik 5. Kan gruplarının içerdiği VLDL Kolesterol Düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



Grafik 6. Kan gruplarının içerdiği Arilesteraz enzim düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri



Grafik 7. Kan gruplarının içerdiği Paraoksonaz enzim düzeylerinin dağılım ve ortalama değerleri

Tablo 10. Rh Kan Gruplarına ait Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Rh(+) (n=80)	Rh(-) (n=80)	<i>p</i> Değeri
PON1, U/L	228,0±56,8	220,25±63,6	0,414
Arilesteraz, U/L	170,10±32,4	160,52±34,9	0,074
Total Kolesterol	203,80±47,14	203,70±44,8	0,989
Trigliserit	170,38±56,0 a***	213,95±71,8	<0,001
VLDL	34,07±11,2 a***	42,79±14,3	<0,001
HDL	44,17±9,8	44,23±9,8	0,974
LDL	125,55±43,8	116,68±39,8	0,183

a. Rh (-) kan grupları ile Rh (+) kan grupları arasında anlamlı bir fark vardır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kan gruplarının bulunması, özellikle doku ve organ nakli gibi transplantasyon çalışmalarıyla, kan grubunun genetik temellerini araştıran pek çok konuda kan grubu sistemlerinin kullanılmaya başlanması gibi farklı alanlarda çok sayıda çalışmaya konu olmuştur(3). Hastalıkların genetik temelini anlamak için toplumdaki dağılımı ve sıklığı gibi genetik çeşitlilik ve farklılığı anlamak önemlidir. Genellikle genotip ve fenotip arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır(4). Medikal genetiğin araştırma konularından birisi de kan gruplarıdır. Bazı hastalık ya da kondisyonların kan gruplarıyla birliktelik gösterdiğini esasen belirtilmiştir(5).

Kan grupları; tedavisi çok zor ve zahmetli olan veya mümkün olmayan bazı hastalıklar için çok önemlidir. KAH bu hastalıklardan biridir; en önemli risk faktörleri arasında genetik yatkınlık ve hiperlipidemi bulunmaktadır. Paraoksonaz/Arilesteraz enzimleri de daha önce yapılan çalışmalarda KAH ile ilişkilendirilmiştir(88,135,137). KAH riski olan kişilerin önceden tespit edilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınması koruyucu tıp açısından çok önemlidir. Bu nedenle genetik yapı ürünü olan ve tespit edilmesi kolay olan kan gruplarının kullanılması oldukça önemlidir.

Çalışmamızda ABO kan grupları Paraoksonaz enzim düzeyi açısından karşılaştırıldığında O kan grubu; A ve B kan gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,036$). Kan grupları Arilesteraz enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise O kan grubu AB kan grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,021$).

KAH riski ve kan grubu ilişkisi incelendiğinde O kan grubu olmayan bireylerde MI riskinin artmış olduğu bazı epidemiyolojik çalışmalarda öne sürülmüştür. ABO kan grubu fenotiplerinden hangisinin daha fazla riske sahip olduğu da tartışılmıştır(12).

He ve ark. koroner arter hastalığı insidansını bildirdikleri iki geniş prospektif çalışma yapmışlardır. Hemşire Sağlığı Çalışması (30-55 yaş arası 62.073 kadından oluşmakta) ve Sağlık Uzmanları Takibi Çalışması (40-75 yaş arası 27.428 erkekten oluşmakta) 2006 yılına kadar katılımcılar takip edilmiş ve her iki kohort araştırmasında 2.055 KAH vakası kayıt edilmiştir. Çalışmaya katılanlardan O kan grubu olanlar, O kan grubu olmayanlardan KAH açısından daha az riskli olduğu yaşa bağlı risk oranı 1.09 ($p:0.005$) olarak bulunmuştur.

Daha önce yapılan 6 kohort çalışmasında toplam 114.648 kişiden oluşmaktaydı ve 5.741 kişi KAH olarak kayıt edildi, O kan grubu olanlar, O kan grubu olmayanlardan KAH açısından daha az riskli olduğu görülmüştür (p:0.001). Kohort araştırmasındaki katılımcılar arasında O kan grubu, KAH riski açısından; B ve AB kan gruplarına göre anlamlı olarak daha az riskli bulunmuş, KAH açısından en yüksek risk A kan grubunda bulunmuştur(190).

Kan grupları ve koroner arter hastalığı ilişkisi araştırılan başka bir çalışmada KAH riski O kan grubunda, O kan grubundan olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu ilişkinin; kan gruplarının vWF üzerindeki etkisine bağlı olabileceği öne sürülmüş ve şu şekilde açıklanmıştır;

vWF ve Faktör VIII normalde plazmada non kovalent kompleksler şeklinde dolaşan glikoproteinlerdir ve her ikisi de hemostazda önemli rol oynar. vWF; Faktör VIII için bir taşıyıcıdır ve inaktivasyonunu önler. Faktör VIII; trombinin koagülasyon kaskadına katılmasıyla vWF tarafından salınır. Bu nedenle damar yaralanmasında Faktör VIII ve vWF tıkaçıcı trombüs oluşumunda anahtar rol oynar. vWF ve Faktör VIII plazma düzeyleri O kan grubunda, O kan grubundan olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Aktif A ve B glikoziltransferaz enzimleri endotel hücrelerdeki golgi cisimciğinde bulunmaktadır. Bu enzimler A ve B antijenleri üzerinde var olan vWF H oligosakkaridinin terminal karbonhidrat modifikasyonunu yapabilmektedir. Bunun yanı sıra enzimatik olarak inaktif olan "O" proteini bu vWF H antijenini etkilememektedir. Epitelial hücrelerde A ve B terminal karbonhidrat moleküllerinin vWF ye aktarılması dolaşımdaki vWF düzeyi ve fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir(12).

Waqas ve ark. yaptığı bir başka çalışmada bu fikri desteklemektedir. Toplam 198 vWF hastasından oluşan 25 yılı kapsayan hastane veritabanından alınan retrospektif bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada vWF hastaları arteriyel ve venöz tromboz riski açısından değerlendirilmiştir. 198 hastanın ortalama yaşı (44.2 ± 17.5 , 72%'si kadın) vWH tip 1; 170 kişi, vWH tip 2; 21 kişi ve vWH tip 3; 7 kişiden oluşmaktaydı. vWF hastaları arteriyel tromboz riski (p<0,0001) ve KAH riski (p:0,002) açısından bağımsız koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur. Venöz tromboz riski açısından sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,42)(191).

Paraoksonazın daha önce yapılan bir çok çalışmada KAH riski ile ilişkili olabileceği ve Paraoksonazın artmış aktivitesinin KAH açısından koruyucu role sahip olduğu gösterilmiştir(17).

Locsey ve ark. paraoksonaz laktonaz aktivitesinin homosisteinilasyonu önlediğini ve bunun da ateroskleroza karşı potansiyel bir koruyucu faktör olabileceğini yaptıkları çalışmada araştırmışlardır. Bu çalışma; 114 hemodiyaliz, 80 transplant hastası ve 64 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Çalışmaya katılanların bazal metabolik indeksi, serum üre, ürik asit, kreatinin, cystatin C, homosistein, glukoz, lipitler, total protein ve albümin düzeyleri ölçülmüştür. Dislipidemik hastalar hiperkolesterolemi ve yüksek LDL düzeylerine sahipti, artmış renal fonksiyonla beraber homosistein ve cystatin C düzeyleri düşük bulunmuştur ($p<0,001$). PON1 aktivitesi ve homosistein ile cystatin C arasında anlamlı derecede negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Bu çalışmanın sonucuna göre de azalmış paraoksonaz laktonaz aktivitesi ile artmış CRP ve ADMA düzeyleri obez böbrek hastalarında hızlanmış ateroskleroza yansıtımda katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Paraoksonaz ve laktonaz aktivitesinin kronik böbrek hastalığı olanlarda ateroskleroz riski için yeni belirleyici olarak önerilebileceğini belirtmiştir(194).

Negrusz-Kawecka ve ark. yaptığı bir çalışmada prelinik kronik böbrek hastalığı tanısında kullanılan Cystatin C'nin koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırdıkları çalışmaya ortalama yaşı 62.7 ± 9.5 olan 63 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastalar iki gruba ayrılmış ve 1. Gruptakiler ilk kez akut koroner sendrom öyküsü olan ve anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konmuş kişilerden oluşturulmuştur ($n=45$). 2. Gruptakiler ise klinik olarak koroner arter hastalığı tanısı olan ancak anjiyografik olarak negatif belirtiyeye sahip kişilerden oluşturulmuştur ($n=18$). Cystatin C düzeyleri her iki grupta anjiyografiden önce ölçülmüş, 1. Gruptakilerin Cystatin C düzeyi taburcu olduktan 6 ay sonra da ölçülmüştür. Yüksek Cystatin C düzeyi akut koroner sendrom için risk faktörü olarak bulunmuştur ($p: 0.02$)(195).

Wang ve ark. diabetes mellitusu olan hastalarda Pararoksonaz ve LDL nin nefropatiyle olan ilişkisinin incelendiği bir çalışma yapmışlardır. Toplam 91 tip 2 diabet hastasının olduğu çalışmada Paraoksonaz ve vWF düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$)(192).

Yaptığımız çalışmada O kan grubu Paraoksonaz enzim düzeyi açısından A ve B kan gruplarına göre, Arilesteraz enzim düzeyi açısından da O kan grubu AB kan grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Paraoksonaz enziminin yapılan bir çok literatür çalışmasına göre KAH riski açısından koruyucu olduğu belirtilmiştir. Daha önce yapılan ve yukarıda bahsi geçen çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da O kan grubunda

Pararoksonaz enzim düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması diğer kan gruplarına göre KAH açısından dahaz az riskli olduğu fikrini desteklemektedir. KAH ve kan grupları arasındaki bağlantı daha önce bahsettiğimiz bazı çalışmalarda Kan gruplarıyla vWF arasındaki ilişkiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada Paraoksonaz enzim düzeyinin vWF ile negatif korelasyon göstermesi de O kan grubunun vWF düzeyini azaltarak KAH riskini azalttığı fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda ABO kan grupları Trigliserit ve VLDL Kolesterol düzeyi açısından kıyaslandığında; O ve B kan grupları AB kan grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,023). O kan grubunun trigliserit düzeyinin anlamlı olarak düşük bulunması KAH açısından yine düşük riskli olabileceği fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda ABO kan grupları LDL Kolesterol (p:0,907) ve Total Kolesterol (p:0,883) düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda ABO kan grupları HDL kolesterol düzeyi açısından kıyaslandığında AB kan grubu A kan grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,020).

Çalışmamızda Rh kan grupları; Lipit parametreleri ve Paraoksonaz/Arilesteraz enzim düzeyleri açısından kıyaslandığında, Rh (-) kan grubu Rh (+) kan grubuna göre Trigliserit ve VLDL kolesterol düzeyi açısından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kanbay ve ark. yaptıkları bir çalışmada koroner arter bypass yapılan farklı kan grubuna sahip hastalarda lipit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış, Rh (+) kan grubuna sahip kişilerde ortalama HDL kolesterol düzeyleri Rh (-) kan grubuna sahip kişilere göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Ancak sonraki yapılan çalışmada farklı ABO/Rh kan gruplarında HDL ile ilişkili sonuçlar tutarlı bulunmamıştır. Budapeşte’de Koroner arter bypass geçirmiş hastalar üzerinde yapılmış bir başka çalışmada ABO ve Rh kan grupları total kolesterol düzeyleri kıyaslandığında Rh(-) kan grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(189).

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Koroner ateroskleroz, iskemik kalp hastalığına yol açabilir ve arteriyel lezyonlara trombüs eklendiğinde iskemik kalp hastalığının en ağır formu olan miyokard infarktüsü gelişir ki bu durum tek başına Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’ndeki ölümlerin %20-25’inden sorumludur. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler

hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir(193).

Çalışmamızda O kan grubunda Paraoksonaz enzim düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması ve trigliserit düzeyinin anlamlı olarak düşük bulunması literatüre benzer şekilde KAH açısından bu kan grubunun düşük riskli olduğu fikrini desteklemektedir.

Daha sonra yapılacak çalışmalar ABO antijenleri ve KAH arasındaki temel mekanizmanın açığa kavuşturulması açısından önemlidir. ABO kan gruplarının tromboz riski ve kardiyak olaylarla ilgili aydınlatılmış olan mekanizmalardan birisi vWF'nin glikan moleküllerle olan ilişkisidir. Belki de en önemlisidir. O kan grubundan olmayanların KAH ve trombozis açısından artmış risk oranının muhtemelen trombosit veya endotelial kaynaklı glikoprotein moleküllerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; ABO kan gruplarının dokuya özgü fonksiyonları ve bilinen birçok glikoziltransferaz enziminin aterotrombozdaki rolleri, hücre veya doku düzeyinde bu moleküllerin etkilerinin yeniden düzenlenebilmesi açısından çok önemlidir. O dışındaki kan gruplarının enzim aktivitelerinin düşürülmesi KAH riskini azaltabilir bu nedenle bu enzim veya moleküllerle ilgili biyokimyasal mekanizmaların açığa kavuşturulması tromboz ve ateroskleroz riskinin azaltılmasına yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Bulgularımız ışığında; paroksonazın O kan grubunda daha yüksek olması, trigliserid ve VLDL'nin yüksek olması bu kan grubunun diğerlerine göre KAH açısından daha korumalı olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde daha önce rapor edilmiş olan O kan grubundan olanlarda vWF düşüklüğünden dolayı KAH riskinin düşük olduğu sonucu da bizim çalışmamızla teyit edilmektedir. Fakat biz bu çalışmamızda vWF veya Faktör VIII bakmadığımızdan paroksonaz aktivitesinin bu faktörlerle ilişkisini de saptayamadık. Daha ileri ve detaylı bir çalışma ile bu konularıda aydınlatılabilmeyi ileri bir hedef olarak planlamaktayız.

6. KAYNAKLAR

1. Guyton, Fizioloji, Güven Kitabevi, Ankara, 1977: 143.
2. Landsteiner K. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zentralblatt Bakteriologie, 1900; 27:357-362.
3. Şaylı B.S., Temel Medikal Genetik, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, 1982, Sayı:430.
4. Cichon S, Freudenberg J, Propping P, Nöthen MM: Variabilität im menschlichen Genom. Dtsch Arztebl 2002;99(46):3091-101.
5. Payzin S, Sağlam M, Kansu VS 1975, Influenza in Turkey. A closed epidemic and influenza in 1973 and 1974, Mikrobiyol Bul. 1975; 9(4):293-303.
6. Nomi T, Beshar A. You are your blood type. New York: Pocket Books. 1988.
7. Beardmore JA, Karimi-Booshehri F. ABO genes are differentially distributed in socio-economic groups in England. Nature 1983; 303:522-524.
8. Oriol R, LePendu J, Mollicone R. Genetics of ABO, H, Lewis, X and related antigens. Vox Sang 1986; 51:161-71.
9. Oliver MF, Geizerova H, Cumming RA, Heady JA. Serum-cholesterol and abo and rhesus blood-groups. Lancet 1969;2:6052606.
10. Garrison RJ, Havlik RJ, Harris RB, Feinleib M, Kannel WB, et al. Abo blood group and cardiovascular disease: The framingham study. Atherosclerosis, 1976; 25:3112318.
11. George VT, Elston RC, Amos CI, Ward LJ, Berenson GS. Association between polymorphic blood markers and risk factors for cardiovascular disease in a large pedigree. Genet Epidemiol 1987; 4:2672275.
12. Zhang H, Mooney CJ, Reilly MP. Abo blood groups and cardiovascular diseases. Int J Vasc Med 2012:641917.
13. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. Free Rad Biol Med 1999; 26:892-904.
14. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:2214-25.
15. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. Asaio J 2003; 49:295-299.
16. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordan- Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. Biochemistry. 1994; 33:832-39.
17. Bargota, R.S., Akhtar, M., Biggadeke, K., Gania, D., Allemanna, R.K. Structure-activity relationship on human serum paraoxonase (PON1) using substrate analogues and inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003; 13:1623-162.
18. Von Decastello, A., Sturli, A. Über die Isoagglutinie im Serum gesunder und kranker Menschen. Münchener Medizinische Wochenschrift. 1902; 26:1090-95.
19. Epstein AA., Ottenberg, R. Simple method of performing serum reactions. Proceedings of the New York Pathological Society, 1908; 8:117-123.
20. Von Dungern, E., Hirszfeld, L. Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. Z Immun Forsch Exper Ther, 1910; 6:284-292.
21. Crow JF. Felix Bernstein and the first human marker locus. Genetics, 1993; 133(1): 4-7.

22. Putkonen T. Über die Gruppenspezifischen Eigenschaften Verschiedener Körperflüssigkeiten. *Acta Soc Med Fenn Duodecim Ser A*. 1930; 14:113-153.
23. Kabat, E. A. Blood group substances; their chemistry and immunochemistry, Academic Press. New York, USA 1956.
24. Ravn, V., Dabelsteen, E. Tissue distribution of histo-blood group antigens. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. 2000; 108(1):1-28.
25. Watkins, W.M. Biochemistry and Genetics of the ABO Lewis and P blood group systems. 1980; 10:1-136, 379-385.
26. Ferguson-Smith, M. A., Aitken, D. A., Turleau, C., & de Grouchy, J. 1976. Localisation of the human ABO: Np-1: AK-1 linkage group by regional assignment of AK-1 to 9q34. *Human Genetics*, 34 (1):35-43. ISSN 0340-6717
27. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. *Hum. Genet*. 2009; 126(6):729-42.
28. Cartron JP, Colin Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus Clin Biol*. 2001; 8(3):163-99.
29. Lögdberg L, Reid ME, Lamont RE, Zelinski T. Human blood group genes 2004: chromosomal locations and cloning strategies. *Transfus Med Rev*. 2005; 19(1):45-57.
30. Reid ME, Mohandas N. Red blood cell blood group antigens: structure and function. *Semin Hematol*. 2004; 41(2):93-117.
31. Reid ME, Westhoff CM. Blood group antigens and antibodies. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, 2163-77.
32. Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfus Med Rev*. 2007; 21(1):58-71.
33. Storry JR, Olsson ML. Genetic basis of blood group diversity. *Br J Haematol* 2004; 126:759-771.
34. Harrison, Dahiliye, Nobel Tıp Kitabevi, 1998: 718.
35. Yamamoto F, McNeill PD, Hakomori S. Genomic organization of human histoblood group ABO genes. *Glycobiology*. 1995; 5(1):51-58.
36. Hakomori, S. Blood group ABH and li antigen of human erythrocytes: 29. chemistry, polymorphism and their developmental changes. *Semin. Hematol*. 1981; 18:39-62.
37. Hosoi E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system reviews the serology, biochemistry and genetic characteristics, and clinical application of ABO antigens. *J. Med. Invest*. 2008; 55:174-182.
38. Oriol R. 1995. ABO, Hh, Lewis and secretion. Serology, genetics and tissue distribution. In J. P. Cartron and P. Rouger, eds. *blood Cell Biochemistry*. Vol. 6. New York: Plenum Press, 1995; 75-115.
39. Schenkel-Brunner H. In human blood groups. Springer-Verlag, New York. 2000.
40. Clausen H, Lavery SB, Nudelman E, Tsuchiya S, Hakomori S. Repetitive A epitope (type 3 chain A) defined by blood group A1-specific monoclonal antibody TH-1: chemical basis of qualitative A1 and A2 distinction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82:1199-1203.
41. Kannagi R, Lavery SB, Hakomori S. Blood group H antigen with globo-series structure. Isolation and characterization from human blood group O erythrocytes. *FEBS Lett* 1984; 175:397-401.
42. Oriol R, Candelier JJ, Mollicone R. Molecular genetics of H. *Vox Sang* 2000; 78(2):105-18.
43. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1473:247-66.

- 44.** Bilgen H.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Herkes İçin Transfüzyon. Tıbbi Sempozyum Dizisi. 2005; 44:55-65.
- 45.** Prieels JP, Monnom D, Dolmans M, Beyer TA, Hill RL. Co-purification of the Lewis blood group N-acetylglucosaminide alpha 1 goes to 4 fucosyltransferase and an N-acetylglucosaminide alpha 1 goes to 3 fucosyltransferase from human milk. 1981; 256(20):10456-63.
- 46.** Daniels GL, Anstee DJ, Cartron JP, Dahr W, Issitt PD, et al. Blood Group Terminology: ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. Vox Sanguinis 1995; 69(3):265-279.
- 47.** Mollicone R, Reguigne I, Kelly RJ, Fletcher A, Watt J, et al. Molecular basis for Lewis alpha(1,3/1,4)-fucosyltransferase gene deficiency (FUT3) found in Lewis-negative Indonesian pedigrees. J Biol Chem. 1994; 269(33):20987-94.
- 48.** Fisk RT, Foord AG. Observations on the Rh agglutinin of human blood. Am J Clin Pathol. 1942; 12:545-552.
- 49.** Howard H, Martlew V, McFadyen I et al. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 78:62-66.
- 50.** Avent ND, Butcher SK, Liu W, et al. Localization of the C termini of the Rh (rhesus) polypeptides to the cytoplasmic face of the human erythrocyte membrane. J Biol Chem. 1992; 267:15,134- 15,139.
- 51.** Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. Blood. 2000; 95(2): 375-87.
- 52.** Smythe JS, Avent ND, Judson PA, Parsons SF, Martin PG, Anstee DJ. Expression of RHD and RHCE gene products using retroviral transduction of K562 cells establishes the molecular basis of Rh blood group antigens. Blood. 1996; 87(7):2968-73.
- 53.** Cherif-Zahar B, Raynal V, Gane P, Mattei MG, Bailly P, Gibbs B, Colin Y, Cartron JP. Candidate gene acting as a suppressor of the RH locus in most cases of Rh-deWciency. Nat Genet. 1996; 12:168-173.
- 54.** De Natale, A., A. Cahan. J.A. Jack, R.R. Race and R. Sanger; 1955. V,A "New" Rh Antigen, Common in Negroes, Rare in White People. J. Amer. Med. Ass., 159:247.
- 55.** Cannon M, Pierce R, Taber EB et al. Fatal hydrops fetalis caused by anti D in a mother with partial D. Obstet Gynecol 2003; 102:1143-45.
- 56.** Flegel WA, Wagner FF: Blutgruppen: Alloantigene auf Erythrozyten. In: Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, eds.: Transfusionsmedizin. Berlin: Springer; 2003: 145-85.
- 57.** Lee S, Lin M, Mele A, Cao Y, Farmar J, Russo D, Redman C. Proteolytic processing of big endothelin-3 by the Kell blood group protein. Blood. 1999; 94:1440-50.
- 58.** Danek, A., Rubio, J.P., Rampoldi, L., Ho, M., Dobson-Stone, C., Tison, F., Symmans, W.A., Oechsner, M., Kalckreuth, W., Watt, J.M., Corbett, A.J., Hamdalla, H.H., Marshall, A.G., Sutton, I., Dotti, M.T., Malandrini, A., Walker, R.H., Daniels, G. & Monaco, A.P. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. Annals of Neurology. 2001; 50:755-764.
- 59.** Sands JM, Gargus JJ, Fröhlich O, Gunn RB, Kokko JP. Urinary concentrating ability in patients with Jk(a-b-) blood type who lack carrier-mediated urea transport. J Am Soc Nephrol. 1992; 2(12):1689-96.
- 60.** Olivès B, Merriman M, Bailly P, Bain S, Barnett A, Todd J, Cartron JP, Merriman T. The molecular basis of the Kidd blood group polymorphism and its lack of association with type 1 diabetes susceptibility. Hum Mol Genet. 1997; 6(7):1017-20.
- 61.** Lomas-Francis C. The value of DNA analysis for antigens of the Kidd blood group system. Transfusion. 2007; 47:23-27.

62. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th ed. Oxford, Blackwell Science. 1997.
63. Chaudhuri A, Polyakova J, Zbrzezna V, Pogo AO. The coding sequence of Duffy blood group gene in humans and simians: restriction fragment length polymorphism, antibody and malarial parasite specificities, and expression in nonerythroid tissues in Duffy-negative individuals. *Blood*. 1995; 85(3):615-21.
64. Mallinson G, Soo KS, Schall TJ, Pisacka M, Anstee DJ. Mutations in the erythrocyte chemokine receptor (Duffy) gene: the molecular basis of the Fya/Fyb antigens and identification of a deletion in the Duffy gene of an apparently healthy individual with the Fy(a-b-) phenotype. *Br J Haematol*. 1995; 90(4):823-9.
65. Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. *Blood*. 2009; 114(2):248-56.
66. Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, Le Van Kim C. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nat Genet*. 1995; 10(2):224-8.
67. Zimmerman PA, Woolley I, Masinde GL, Miller SM, McNamara DT, Hazlett F, Mgone CS, Alpers MP, Genton B, Boatman BA, Kazura JW. Emergence of FY*A(null) in a Plasmodium vivax-endemic region of Papua New Guinea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(24):13973-7.
68. Castilho L. The value of DNA analysis for antigens in the Duffy blood group system. *Transfusion*. 2007; 47:28-31.
69. Olsson ML, Clausen H. Modifying the red cell surface: towards an ABO universal blood supply. *Br J Haematol*. 2008; 140(1):3-12.
70. Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, et al. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO groups and peptic ulceration. *Br Med J*. 1954; 2(4883):315-321.
71. Su M, Lu SM, Tian DP, et al. Relationship between ABO blood groups and carcinoma of esophagus and cardia in Chaoshan inhabitants of China. *World J Gastroenterol*. 2001; 7(5):657-661.
72. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*. 2009; 41(9):986-990.
73. Perçin E.F., Göze İ., ve Çınar Z. İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetik Bireylerde ABO, Rh Kan Grupları ve Fosfoglukomutaz 1 Enzim Fenotipleri, *Tr. J. of Biology*. 1999; (23):1-7
74. Platt D, Mühlberg W, Kiehl L, Schmitt-Rüth R. ABO blood group system, age, sex, risk factors and cardiac infarction, *Arch Gerontol Geriatr*. 1985; 4(3):241-9.
75. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis, *J Thromb Haemost*. 2008; 6(1):62-69.
76. Garratty G. Association of blood groups and disease: do blood group antigens and antibodies have a biological role? *Hist Philos Life Sci*. 1996; 18(3):321-44.
77. Öztürk H. Diabetes mellitus'da paraoksonaz aktivitesi ve aopp düzeylerihaseki eğitim vearştırma hastanesi biyokimya ve klinik biyokimya bölümü. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2008
78. Utanğaç MM. Mesane kanserinde paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi. HR.Ü.Uzmanlık tezi, Şanlıurfa, 2012.
79. Demir B. Epilepsi hastalarında paraoksonaz ve arilesteraz enzim düzeyleri ve oksidatif stres. Kahramanmaraş sütçü imam üniversitesi tıp fakültesi. Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş, 2011.

- 80.**Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946; 164:271-89.
- 81.**Anıl H. Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Oksidatif Stres Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması. S. D. Ü. Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 2009: 18-22.
- 82.**Aldridge WN. "Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination". *Biochem J.*1953; 53:110-117.
- 83.**Aldridge WN. "Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p- nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera". *Biochem J.* 1953; 53:117-124.
- 84.**Uriel, A. Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese en gelose. *Am instit Pasteur.* 1961; 101-104
- 85.**Mackness MI, Hallam SD, Peard T, et al. The separation of sheep and humanserum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B.* 1985; 82:675-677.
- 86.**Akçay F. İnsan Serum Paraoksonaz Enzimi (Pon 1) 192 Gln-Arg Gen Polimorfizminin Belirlenmesi. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir, 2006; 2-20.
- 87.**Mackness MI, Walker CH. Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein. *Biochem J.* 1988; 250:539-545.
- 88.**Azarsız E, Sonmez EY. Paraoksonaz ve klinik onemi. *Turk Biyokimya Dergisi,* 2000;25:109-119.
- 89.**Mackness MI, Arrol S, Durlington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991; 286:152-4.
- 90.**Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993; 3:73-76.
- 91.**Deakin S., James R.W., Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science.* 2004; 107:435-447.
- 92.**Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics.* 1996; 33:498-507.
- 93.**Lazaros L, Markoula S, Kyritsis A, Georgiou I. Paraoxonase Gene Polymorphisms and Stroke Severity. *Eur J Neurol.* 2010;17(5):757-9.
- 94.**Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Dergisi,* 2004; 26:75-80.
- 95.**Mackness MI, Mackness B, Durlington PN, Connely PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7:69-76.
- 96.**Hegele RA, Brunt JH, Connely PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:89-95.
- 97.**Eckerson HW, Romson J, Wyte J, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet.* 1983; 35:214-227.

- 98.**Smolen A, Eckerson HW, Gan KN, Hailat N, La Du BN. Characteristics of the genetically determined allozymic forms of human serum paraoxonase/arylesterase. *Drug Metab Dispos.* 1991; 19:107-112.
- 99.**Jay W. Heinecke I and Aldons J. Lysis Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62:20-24
- 100.**Schmidt H., Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke.* 1998; 29:2043-2048
- 101.**Playfer JR, Eze LC, Bullen MF, Evans DA. Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity. *J Med Genet.* 1976; 13:337-342.
- 102.**Sanghera DK, Aston CE, Saha N, Kamboh MI. DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:36-44.
- 103.**Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? *Med Clin (Barc).* 2003; 121:537-48.
- 104.**Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos.* 1991; 19:100-106.
- 105.**Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ. Ve ark. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry,* 1991; 30:10141-49.
- 106.**Lourdes R, Bharti M, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J,* 2001; 354:1-7.
- 107.**Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, Adkins S, Lockridge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1995; 92:7187-91.
- 108.**Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol,* 2004; 11:412-419.
- 109.**Kuo C L, La Du B N. Calcium Binding By Human And Rabbit Serum Paraoxonases Structural Stability And Enzymatic Activity. *Drug Metabolism And Disposition. The American Society For Pharmacology And Experimental Therapeutics.* 1998; 26(7):653-660.
- 110.**Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmac.* 1998; 31:329-336.
- 111.**Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E ve ark. Yeni bir kardiyovasküler belirteç adayı: paraoksonaz. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2005; 36:147-151.
- 112.**Khersonsky O, Tawfik DS. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON-1 suggest that its native activity is lactonase. *Biochemistry,* 2005; 44:6371-82.
- 113.**Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease, *Mol Med Tod,* 1999; 5:381-386.
- 114.**Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis,* 2006; 187:74-81.
- 115.**Blatter G, Abbott C, Messmer S, et al. Quantification Of Human Serum Paraoxonase By Enzyme-Linked Immunoassay: Population Differences In Protein Concentrations, *Biochem. J.,* 1994; 304:549-54.

- 116.**Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL cholesterol associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol*, 2004; 39:59-66.
- 117.**Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol*, 1983; 62:235-241.
- 118.**Güçlü F, Gürsu M F, Paraoksonaz Ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2003; 28(2):45-9.
- 119.**Sorenson RC, Bisgaier C L, Aviram M, Human Serum Paraoxonase/Arylesterase's Retained Hydrophobic N-Terminal Leader Sequence Associates With Hdls By Binding Phospholipids : Apolipoprotein A-I Stabilizes Activity, *Arteriosclerosis, Thrombosis And Vascular Biology*, 1999; 19:2214-25.
- 120.**Costa L G, Cole T B, Vitalone A, Measurement Of Paraoxonase (Pon1) Status As A Potential Biomarker Of Susceptibility To Organophosphate Toxicity, *Clinica Chimica Acta*, 2005; 352:37-47.
- 121.**Rousselot DB, Therond P, Beaudeau JL, Peynet J, Legrand A, Delatre J. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37:939-49.
- 122.**Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CI. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest*. 1998; 101:1581-90.
- 123.**Ng C J, Wadleigh D J, Gangopadhyay A, et al. Paraoxonase-2 Is A Ubiquitously Expressed Protein With Antioxidant Properties And Is Capable Of Preventing Cell-Mediated Oxidative Modification Of Low Density Lipoprotein, *The Journal Of Biological Chemistry*, 2001; 276(48):44444-9.
- 124.**Ng C J, D M Shih, Hama S Y et al, The Paraoxonase Gene Family And Atherosclerosis, *Free Radical Biology & Medicine*, 2005; 38:153-63.
- 125.**Yamada Y, Ando F, Niino N, Association Of Polymorphisms Of Paraoxonase 1 And 2 Genes, Alone Or In Combination, With Bone Mineral Density In Community-Dwelling Japanese, *J Hum Genet* 2003; 48:469-75.
- 126.**Rosenblat M, Draganov D, Watson C E. Etc, Mouse Macrophage Paraoxonase 2 Activity Is Increased Whereas Cellular Paraoxonase 3 Activity Is Decreased Under Oxidative Stress, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:468-74.
- 127.**Brennan M L, Anderson M M, Shih D M, Increased Atherosclerosis In Myeloperoxidase-Deficient Mice, *The Journal Of Clinical Investigation*, 2001; 107(4):419-30.
- 128.**Türkoğlu S, Gülcü Bulmuş F, Parmaksız A ve Ark. Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 2008; 13(2):110-15.
- 129.**Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J et al, RP-HPLC determination of paraoxonase 3 activity in human blood serum, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006; 42:113-9.
- 130.**Caner C, Vural Özeç A, Aydın H ve ark, Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Katarakt Hastalarında Hümor Aközde ve Serumda Total Oksidatif Stres, Total Antioksidan Kapasite, Paraoksonaz, Arilesteraz ve Lipidperoksidaz Seviyelerinin Karşılaştırılması, *TJO* 2012; 42(1):47-52.
- 131.**Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86(2-3):193-199.

- 132.**Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; 97:1630-39.
- 133.**Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, Durrington P, Girgin FK, Aslan L, Mackness M. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21:247-252.
- 134.**Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler*. 2002; 3:49-55.
- 135.**Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, Erel O, Ozdogru I. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36:779-787.
- 136.**Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arai K et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47:598-602.
- 137.**Paragh G, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Locsey L, Karpati I et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83:126-131.
- 138.**Lambert M, Boullier A, Hachulla E, Fruchart JC, Teissier E, Hatron PY, Duriez P. Paraoxonase activity is dramatically decreased in patients positive for anticardiolipin antibodies. *Lupus* 2000; 9:299-300.
- 139.**Mackness MI, Peuchant E, Dumon MF, Walker CH, Clerc M. Absence of "A"-esterase activity in the serum of a patient with Tangier disease. *Clin Biochem* 1989; 22:475-478.
- 140.**Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1992; 30:391-5.
- 141.**Gürbüz F. yer fıstığı (*arachis hypogaea*) tüketen sağlıklı bireylerde oksidan - antioksidan denge ve lipit profili parametrelerinin araştırılması. HR.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 2011; 2-11
- 142.**Keha EE, Kufrevioğlu Oİ. *Biyokimya, Aktif Yayınevi, Erzurum*, 2005; 171-185.
- 143.**Ası T. *Proteinler. Tablolarla Biyokimya cilt 1, İstanbul*, 1996; 129-130
- 144.**Onat T, Emerk K. *Temel biyokimya. cilt 1, 1997; 409-496.*
- 145.**Kolancı Ç. *Temel ve klinik Biyokimya. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul*, 2004;192-193.
- 146.**Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji 19. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul*, 1999; 324-325.
- 147.**Gözükara E.M. (1994) *Biyokimya 1. 941-1006. (Gözükara E.M.) Biyokimya I. 2. Baskı, Evin Matbaası, Malatya*, 1994.
- 148.**Adam B, Göker Z, Ardıçoğlu Y. *Temel ve Klinik Biyokimya Ders Kitabı. Atlas Kitapçılık, Ankara*, 2004.
- 149.**Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry. 3. ed. Warth Publishers. New York*, 2000.
- 150.**Tanrikulu, S., *Koroner Arter Hastalığı olgularında Kolesterol Ester Transfer Protein Polimorfizminin Araştırılması, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul*, 2004.
- 151.**Stein EA, Myers GL. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis C, Ashwood ER. *Tietz Text Book of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders Company; 1994; 1002-81.*
- 152.**Wikipedia. Lipoproteinler.
<http://tr.wikipedia.org/wiki/Lipoproteinler>.
- 153.**Wikipedia. Lipoprotein.

<http://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Lipoproteincomp.PNG>.

- 154.**Kızıldağ, S., Anjiyografi İle Koroner Kalp Hastalığı Tanısı Konulmuş Kişilerde Serum Lipid, Apoprotein, Lipoprotein ve HDL Subfraksiyonlarının İncelenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans, İzmir, 1997.
- 155.**Yamaguchi, Y., Kunitomo, M., Haginaka, J. Assay methods of modified lipoproteins in plasma. *Journal of Chromatography B.*, 2002; 781:313-330.
- 156.**Değer O, Örem A. Lipitlerin taşınması ve depolanması. İnsan Biyokimyası'nda. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002; 328-39.
- 157.**Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Principles of Biochemistry. 2nd ed. Wort Publishers, New York, 1993: 240-67.
- 158.**Bilici M. Lipit ve lipoprotein alt sınıf düzeylerinin sağlıklı kişilerde ve koroner kalp hastalarında incelenmesi. Rize Üniv.Fen Bilimleri Enstitüsü,Yüksek Lisans Tezi, Rize, 2010; 2-11
- 159.**Çoban A. obez olan bireyler ile elit spor bireylerde kardiyak fonksiyonlar ve kan lipit değerlerinin incelenmesi. Gaziantep üniv.Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Yüksek Lisans Tezi.2013; 19-22
- 160.**Tamsir M. Ovariektomize ve diabetik ratlarda e vitaminive 17-βestradiolün lipit peroksidasyon seviyesi ile hematolojik ve plazma lipit değerleriüzerine etkileri.Fırat üniv.Sağlık bilimleri enstitü,Doktora tezi,Elazığ, 2006; 24-33
- 161.**Gurr MI, James AT. Lipid Biochemistry: An introduction of cholesterol absorption. Chapman and Hall., London, 1971.
- 162.**Uysal H, Fidancı U.R, Altınbaş A, Salmanoğlu B, Sel T, Karagül H, Kısmalı G. Hücre Kimyası, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını No:2377, Açıköğretim Fakültesi Yayını No:1374, Eskişehir, 2011.
- 163.**Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, 2.Baskı, İstanbul, 2001.
- 164.**Yılmaz B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Tuğra Ajans, Ankara, 1999.
- 165.**Domaniç N, (2002) Postprandiyal Lipemi. Lipid Gündemi Türk Kardiyoloji Derneği Lipid Çalışma Grubu.
- 166.**<http://www.tkd.org.tr/menu/288/> (Erişim Tarihi 28.07.2013)
- 167.**Aydilek N. Testeron ve E vitaminin tavşanlarda bazı pıhtılaşma faktörleri lipit peroksidasyonu ve lipit değerleri üzerine etkileri. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Elazığ, 2002.
- 168.**Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology.W.B. Saunders Company. ABD, 1998.
- 169.**Costa da Vieira VA, Vianna LM. Effect of α-tocopherol supplementation on blood pressure and lipidic profile in streptozotocin-induced diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats. *Clinica Chimica Acta.* 2005; 351:101-104.
- 170.**Üstündağ B, Çay M, Özercan İ.H, Nazıroğlu M, İlhan N. Streptozotosinle Deneysel Diabet Oluşturulmuş Ratlarda Vitamin E'nin Kan Glukoz Düzeyi ve Nefropatik Komplikasyonlar Üzerindeki Etkisi. Fırat Tıp Dergisi, Elazığ, 1996; 1(2):73-78.
- 171.**Telefoncu A, Değer O, Kılınc A, Colak A. Metabolizmanın Regülasyonu veMetabolik Bozukluklar, Ege Üniversitesi Basım Evi, İzmir 2008; 112-113.
- 172.**Champe PC, Harvey RA. Lippincott' s Illustrated reviews. Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevi, istanbul, 1997.
- 173.**Champe PC, Harvey RA. Biyokimya(Lippincott' s Illustrated reviews) Toklugil A, Dirican M,Ulukaya E. plazma lipoproteinleri: 2007; 213-222
- 174.**Özben T. Lipitlerin Sınıflandırılması. Temel Biyokimya. Saray Yayıncılık, İzmir, 1997.

- 175.**Meseri R, Otuz Yaş ve Üstü Erişkinlerde Beden Yağ Yüzdesi ve Antropometrik Ölçümlerin Kan Yağlarıyla İlişkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Doktora Tezi, İzmir, 2009.
- 176.**Singer R, Serum LDL-C Tayininde İki Direkt Yöntem İle Friedewald Formülü Karşılaştırılması ve Küçük, Yoğun Ldl-c Ölçüm Yöntemi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
- 177.**<http://vldlkolesterol.nedir.com/> (Erişim Tarihi 27.07.2013)
- 178.**Demirçelik M. Pediatrik kardiyak cerrahi sonrası gözlenen sepsisin lipit profiline etkisi.Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
- 179.**Özgen G. Lipit metabolizma bozuklukları ve aterosklerozis. Aktüel Tıp Derg. 1997; 2:280-286.
- 180.**Baykara, O., Beyin Travması ve Kafa Yaralanması Geciren Hastalarda Apolipoprotein E Gen Polimorfizminin İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans, İstanbul, 2003.
- 181.**Zorba E. Fiziksel Uygunluk, İstanbul, 2004; (1):35-36
- 182.**Barter, P., Kastelein, J., Nunn, A., Hobbs, R., Forum, F., Board, E. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. Atherosclerosis, 2003; 168:195-211.
- 183.**Smith C, Marks MD, Lieberman M. Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım, 2. baskı, kolesterolün emilmesi, sentezi, metabolizması ve yazgısı. 2007; 619-654.
- 184.**National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment PanelIII)-FinalReport.2002
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>
- 185.**Hatmi ZN, Tahvildari S, Gafarzadeh Motlag A, Sabouri Kashani A. Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: a population based survey. BMC Cardiovascular Disorders. 2007; 7:32.
- 186.**Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity. mechanisms and potential targets. Nutrients. 2013; 5(4):1218-1240.
- 187.**Amirzadegan A, Salarifar M, Sadeghian S, Davoodi G, Darabian C, Goodarzynejad H. Correlation between ABO blood groups, major risk factors, and coronary artery disease, 2006 Jun 16;110(2):256-8.
- 188.**Sotoudeh Anvari M, Boroumand MA, Emami B, Karimi A, SoleymanzadehM, Abbasi SH, et al. ABO Blood Group and Coronary Artery Diseases in Iranian Patients Awaiting Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Review of 10,641 Cases. Lab Medicine. 2009; 40(10):528-530.
- 189.**Tarján Z, Tonelli M, Duba J, Zorándi A. Correlation between ABO and Rh blood groups, serum cholesterol and ischemic heart disease in patients undergoing coronarography. OrvHetil. 1995; 136(15):767-769.
- 190.**M. He, B. Wolpin, K. Rexrode et al., "ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies," Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2012; 32(9):2314-20.
- 191.**W. Qureshi, S. Hassan, V. Dabak, P. Kuriakose Thrombosis in Von Willebrand disease Thromb Res, 2012; 130(5):255-258

- 192.**Wang H, Deng H, Liu W. The effects of paraoxonase-1 and oxidized low density lipoprotein on nephropathy in type-2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002; 41(3):179-82.
- 193.**Charles H, Hennekens, MD, DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation*. 1998; 97:1095-1102.
- 194.**Locsey, L., et al. "Relationship Between Serum Paraoxonase and Homocysteine Thiolactonase Activity, Adipokines, and Asymmetric Dimethyl Arginine Concentrations in Renal Transplant Patients." *Transplantation proceedings*, Elsevier, 2013; 45: 10.
- 195.**Negrusz-Kawecka, M., et al. "Evaluation of the Significance of Cystatin C Levels in Patients Suffering from Coronary Artery Disease." *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* 2013; 23(4): 551-558.